

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

**Modélisation pharmacocinétique en tomographie  
d'émission par positrons en utilisant la technique  
des ondelettes**

Par

Lahcen ARHJOUL

Département de médecine nucléaire et de radiobiologie

Thèse présentée à la Faculté de médecine et des sciences de la santé  
en vue de l'obtention du grade de  
philosophiae doctor (Ph.D.) en radiobiologie

Sherbrooke (Québec), Canada

2006



Library and  
Archives Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Published Heritage  
Branch

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file    Votre référence*

*ISBN: 978-0-494-30937-7*

*Our file    Notre référence*

*ISBN: 978-0-494-30937-7*

#### NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

#### AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

  
**Canada**

# TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	I
LISTE DES FIGURES .....	III
LISTE DES TABLEAUX.....	V
ABRÉVIATIONS.....	VI
RÉSUMÉ .....	VIII
CHAPITRE I. INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE II. MATÉRIELS ET MÉTHODES .....	6
II.1 <i>Principes de la tomographie d'émission par positrons (TEP)</i> .....	6
II.1.1    Le principe de détection en TEP .....	6
II.1.2    Les mesures avec le tomographe de l'Université de Sherbrooke .....	8
II.2 <i>Reconstruction tomographique</i> .....	11
II.2.1    Rétroprojection filtrée.....	11
II.2.2    Reconstruction itérative. ....	13
II.3 <i>Phénomènes physiques de la TEP</i> .....	16
II.3.1    Correction pour l'atténuation.....	16
II.3.2    Correction pour le diffusé .....	17
II.3.3    Correction pour l'effet du volume partiel .....	19
II.4 <i>Les radiotraceurs</i> .....	21
II.4.1 <sup>13</sup> N-ammoniac ( <sup>13</sup> NH <sub>3</sub> ) .....	23
II.4.2 <sup>18</sup> F-Fluorodéoxyglucose ( <sup>18</sup> FDG) .....	24
II.5 <i>Protocoles d'acquisition</i> .....	25

II.6	Modélisation pharmacocinétique .....	27
II.7	Théorie des ondelettes .....	31
II.7.1	La transformée de Fourier.....	32
II.7.2	La transformée de Gabor .....	33
II.7.3	L'idée de la transformée en ondelettes .....	34
II.7.4	Définition d'une ondelette .....	35
II.7.5	Transformée en ondelettes continues.....	37
II.7.6	Transformée en ondelettes discrètes .....	38
II.7.7	L'analyse multirésolution .....	39
II.7.8	Filtres des ondelettes.....	40
II.7.9	Choix de l'ondelette.....	43
II.7.10	Construction d'une nouvelle ondelette. ....	44
<b>CHAPITRE III. RÉSULTATS.....</b>		<b>46</b>
III.1	<i>L. Arhjoul, M. Bentourkia. Study of Myocardial Glucose Metabolism in Rats with PET using Wavelet Analysis Techniques. Comp. Med. Imag. Graph. 29:357-365, 2005. ...</i>	<i>47</i>
III.2	<i>L. Arhjoul, M. Bentourkia. Assessment of Glucose Metabolism from the Projections using the Wavelet Technique in Small Animal PET Imaging. Comp. Med. Imag. Graph. 31: 157-165, 2007. ....</i>	<i>75</i>
III.3	<i>L. Arhjoul, O. Sarrhini, M. Bentourkia. Partial Volume Correction using Continuous Wavelet Technique in PET Imaging. (accepté à IEEE Trans. Nucl. Sci., 5, février, 2007). ....</i>	<i>106</i>
<b>CHAPITRE IV. DISCUSSION.....</b>		<b>141</b>
<b>CHAPITRE V. CONCLUSIONS.....</b>		<b>146</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>		<b>148</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure II.1. Principe de la détection de l'annihilation dans la tomographie d'émission par positrons.....</b>	<b>7</b>
<b>Figure II.2. Le détecteur D0 est en coïncidence avec le détecteur D1 pour une source centrée dans le champ utile. D0 peut être en coïncidence avec tous les détecteurs situés autour de D1 délimités par les lignes L1 et L2.....</b>	<b>8</b>
<b>Figure II.3. Illustration du principe des projections en TEP. Les 32 lignes de coïncidences parallèles forment une projection. ....</b>	<b>10</b>
<b>Figure II.4. Les lignes de coïncidences entre deux détecteurs représentent la somme des émissions radioactives dans le sujet se trouvant dans cette ligne, et cette somme est représentée par la valeur dans le sinogramme à une position correspondante à l'endroit de la coïncidence dans la projection (échantillonnage radial), et de la projection elle-même dans le sinogramme (échantillonnage angulaire).....</b>	<b>10</b>
<b>Figure II.5. L'angle <math>\theta</math> représente l'angle d'échantillonnage et habituellement il varie par pas égaux à l'angle interceptant un détecteur. Mathématiquement, <math>\theta</math> représente un angle de rotation par rapport au repère xy. (Figure adaptée du livre de KAK et SLANEY, 1988). Ainsi une projection est définie par l'ensemble des lignes situées à t1 et traversant le sujet, parallèles entre elles et espacées d'une épaisseur d'un détecteur. ....</b>	<b>13</b>
<b>Figure II.6. Illustration de trois types d'interactions courantes en fonction du numéro atomique du milieu et de l'énergie du photon. À <math>Z = 10</math> et à une énergie supérieure à 350 keV, seul l'effet Compton est probable.....</b>	<b>17</b>
<b>Figure II.7. Diagramme illustrant l'effet du volume partiel en imagerie TEP; on aperçoit que les profils correspondant aux deux mires chaudes de diamètres 6.7 et 13 mm sont sous-estimés en terme de l'intensité de la radioactivité. Les trois profils devraient avoir la même intensité comme représentée par les rectangles, (ici l'intensité est représentée par le nombre de coïncidences). ....</b>	<b>21</b>

Figure II.8. Modèle compartimental décrivant la biodistribution du $^{13}\text{N}$ -ammoniac. .24	24
Figure II.9. Modèle compartimental décrivant la biodistribution du $^{18}\text{F}$ FDG, contrairement au glucose, le $^{18}\text{F}$ FDG est caractérisé par son irréversibilité, il s'accumule dans la cellule à près sa phosphorylation. ....25	25
Figure II.10. Une coupe transaxiale du cœur montrant les deux ventricules, droit et gauche, et quatre parois du myocarde. ....26	26
Figure II.11. Exemple des cinq régions d'intérêt tracées sur une image TEP représentant une coupe transaxiale du cœur de rat. ....27	27
Figure II.12. Modèle à trois compartiments pour décrire le comportement du $^{18}\text{F}$ FDG dans le tissu: compartiment sanguin $C_p$ , compartiment libre $C_f$ et compartiment métabolique $C_m$ . Le cadre en ligne discontinue représente la partie mesurée par la TEP, qui inclut une fraction de la composante sanguine noté par $C_{pet}$ . ....28	28
Figure II.13. Méthode de l'analyse graphique (Patlak), permettant le calcul du paramètre K représentant la pente de la droite. Ici, des exemples pris sur les intensités d'un pixel. ....30	30
Figure II.14. Illustration de la notion de la translation et la dilatation des ondelettes. L'ondelette mère est représentée au milieu du graphique. L'ondelette à gauche représente l'ondelette mère translatée avec $b=-15$ et rétrécie avec $a=1/2$ . L'ondelette à droite représente l'ondelette mère après une translation de $b=15$ et une dilatation de $a=2$ . ....37	37
Figure II.15. Représentation de l'algorithme de multirésolution d'un signal $S$ . Le signal $S$ est décomposé en des matrices de plus petites dimensions $A_1$ (approximation) et $D_1$ (détail) avec les filtres $l$ et $h$ respectivement. $A_1$ est aussi décomposée ici en $A_2$ et $D_2$ avec les mêmes filtres $l$ et $h$ . Le symbole $\downarrow 2$ désigne l'opération de la décimation $Y = \text{dec}(X)$ , c'est-à-dire que $Y(n) = X(2n)$ . ....43	43

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau II.1 Principaux radiotraceurs utilisés en TEP et leur production..... 23**

**Tableau II.2 Quelques radiotraceurs utilisés en TEP et leurs champs d'application. .... 23**

# ABRÉVIATIONS

$\psi$ :	Ondelette mère
$\phi$ :	Fonction d'échelle
$\tilde{h}$ :	Filtre passe-haut de reconstruction
$\tilde{l}$ :	Filtre passe-bas de reconstruction
$\mathbb{R}$ :	L'ensemble des nombres réels
$^{13}\text{NH}_3$ :	Ammoniac
$^{18}\text{FDG}$ :	$^{18}\text{F}$ -Fluorodéoxyglucose
2D:	Deux dimensions
3D:	Trois dimensions
BGO:	Germanate de bismuth
$C_f$ :	Compartiment libre
$C_m$ :	Compartiment métabolique
$C_p$ :	Compartiment plasmatique
$C_{\text{pet}}$ :	Compartiment mesuré par la TEP
$C_S$ :	Coefficient d'analyse par ondelette continue d'un signal $S$
FBP:	Rétroprojection filtrée (Filtered backprojection)
$g$ :	Glycémie
$Gf$ :	Transformée de Gabor de la fonction $f$
$h$ :	Filtre passe-haut de décomposition
IRM:	Imagerie par résonance magnétique
keV:	Kilo électron volt
$l$ :	Filtre passe-bas de décomposition



$L^2$ :	L'espace des fonctions de carré intégrable ou d'énergie finie
$LC$ :	Constante qui tient compte du taux de phosphorylation du $^{18}\text{FDG}$
mCi:	Milli Curie
MLEM:	Maximum de vraisemblance (Maximum Likelihood Expectation Maximisation)
MMRG:	Métabolisme du glucose (Myocardial metabolic rates of glucose)
$n$ :	Neutron
$p$ :	Proton
ROI:	Région d'intérêt (region-of-interest)
TDM:	Tomodensitométrie
TEP:	Tomographie d'émission par positrons
$\hat{f}$ :	Transformée de Fourier de $f$
$\beta^+$ :	Positron
$\nu$ :	Neutrino

## RÉSUMÉ

Dans le cadre de ce travail de recherche, les objectifs étaient de mettre en œuvre et de valider la technique des ondelettes dans la modélisation pharmacocinétique chez le rat par tomographie d'émission par positrons (TEP). En TEP, le métabolisme du glucose dans l'organe étudié est mesuré en injectant un analogue du glucose, le fluorodéoxyglucose ( $^{18}\text{FDG}$ ). La quantité de radioactivité injectée est mesurée dans le plasma sanguin en fonction du temps et constitue la courbe d'entrée, tandis que la radioactivité mesurée dans les tissus à l'aide de la TEP constitue la réponse des tissus. Avec la courbe d'entrée et l'intensité de la radioactivité dans les tissus telle que mesurée par le tomographe, le métabolisme du glucose est calculé à l'aide d'un modèle mathématique compartimental. Ce calcul se fait habituellement sur des images reconstruites filtrées ou itérées. Cependant, ces images filtrées ont perdu la résolution spatiale ou contiennent encore du bruit dû à la faible dose de radioactivité injectée ou le temps restreint de la mesure. Dans ce travail, nous proposons la technique des ondelettes basée sur des algorithmes de compression et de filtrage qui s'avèrent performants et faciles à utiliser. De plus, à partir des images filtrées et compressées par les ondelettes, nous calculons le métabolisme du glucose pixel par pixel, afin de générer une image appelée l'image paramétrique qui permet une visualisation du métabolisme du glucose dans les différentes structures d'un organe.

Nous avons appliqué la technique des ondelettes autant sur les images que sur les projections, c'est-à-dire directement sur les matrices de projections avant de reconstruire les images pour éviter le filtrage des mesures et les opérations de reconstruction. Les ondelettes ont l'avantage de réduire les matrices et de grouper les intensités des pixels, procurant une

meilleure statistique, donc plus de précision, et par conséquent une meilleure qualité des images paramétriques.

La technique des ondelettes a été introduite également pour la correction du volume partiel en imagerie TEP. L'effet du volume partiel survient lorsque la radioactivité des structures, dont la taille est inférieure à la résolution spatiale du tomographe, est sous-estimée. La méthode des ondelettes continues représente une alternative aux méthodes habituellement utilisées, basées sur les informations anatomiques qui proviennent de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou de tomodensitométrie (TDM). L'approche des ondelettes continues consiste à caractériser les différentes structures par le couple échelle et position. En utilisant ces informations fournies par les ondelettes, toutes les intensités sous-estimées des petites structures sont rehaussées, ce qui permet d'améliorer la détection des lésions et des tumeurs en imagerie TEP.

En conclusion, le travail de cette thèse démontre l'avantage de l'utilisation des ondelettes dans le calcul des paramètres physiologiques à partir des images et des sinogrammes TEP mesurés avec le  $^{18}\text{F}$ FDG chez le rat. Enfin, les résultats obtenus sur les images avec les ondelettes ont montré moins de variation, moins de bruit tout en préservant la résolution spatiale. L'application de la transformée en ondelettes continues dans la correction de l'effet du volume partiel pour les images TEP en utilisant l'ondelette appropriée a montré le potentiel des ondelettes pour localiser les différentes structures permettant une bonne correction et une meilleure qualité d'image.

# Chapitre I. INTRODUCTION

La tomographie d'émission par positrons (TEP) est une modalité d'imagerie médicale fonctionnelle qui permet d'obtenir chez un sujet des sections d'images de tissus ou d'organes cibles après l'injection d'un radiotraceur. La TEP est basée sur l'émission de positrons qui, en s'annihilant avec les électrons du milieu, génèrent deux photons gamma de 511 keV qui sont émis à  $180^\circ$  l'un de l'autre. Ces paires de photons sont détectées en coïncidence par deux détecteurs opposés, interceptant le champ utile du tomographe. Les détecteurs sont généralement constitués d'un scintillateur et d'un collecteur de lumière, soit un photomultiplicateur ou une photodiode. L'acquisition est réalisée par un ensemble de détecteurs répartis autour du sujet en forme de cylindre. L'ensemble des coïncidences mesurées sous tous les angles constituent un sinogramme. Le sinogramme est donc une mesure directe de la concentration de la radioactivité dans le sujet. Les images sont reconstruites à partir des sinogrammes à l'aide des différents algorithmes de reconstruction. Les images reconstruites permettent la visualisation de la distribution du radiotraceur sur les différentes structures du sujet étudié. La précision des images obtenues est affectée par les effets suivants: premièrement les effets liés à la performances des détecteurs: la résolution spatiale, la résolution en énergie et la sensibilité; deuxièmement par les effets physiques tels que l'atténuation, la diffusion et l'effet du volume partiel; troisièmement par les effets physiologiques: mouvements des organes, mouvements du sujet; et enfin par les effets méthodologiques comme ceux liés à la reconstruction tomographique et aux analyses d'images. Certains de ces effets peuvent être corrigés avant l'analyse des images par des méthodes de correction spécifiques afin d'extraire des paramètres quantitatifs fiables.

L'imagerie TEP permet des études non invasives du fonctionnement des organes et des processus physiologiques et métaboliques. À l'aide de différents radiotraceurs, il est possible de mesurer dans le cerveau, dans le cœur, etc, des paramètres physiologiques et métaboliques tels que le débit sanguin, le métabolisme du glucose ou la consommation d'oxygène.

En imagerie TEP, des séquences d'images mesurées dans le temps, appelées acquisitions dynamiques, sont modélisées mathématiquement pour extraire des paramètres physiologiques, soit en traçant des régions d'intérêts (ROI) sur des tissus d'intérêt, soit au niveau des pixels. L'inconvénient de la première méthode est de ne pouvoir délimiter les pixels de structures normales des pixels de structures pathologiques, tandis que la deuxième méthode est plus longue en traitant les pixels individuellement pour obtenir une image paramétrique. De plus, la faible statistique dans les pixels individuels se traduit par une imprécision sur les valeurs calculées. La faible intensité dans les pixels est due à la faible dose de radioactivité injectée, ou bien au temps restreint de la mesure dépendamment de la demi-vie de l'isotope émetteur de positrons utilisé dans le radiotraceur. Plusieurs méthodes ont été conçues pour approximer le modèle original qui décrit le comportement du radiotraceur dans l'organe, afin de simplifier le calcul de l'image paramétrique, telle que la méthode de l'analyse graphique appelée la méthode de Patlak (PATLAK et al., 1983) appliquée sur les données acquises par la TEP et du fluorodéoxyglucose ( $^{18}\text{FDG}$ ).

Dans cette thèse, nous introduisons la technique des ondelettes pour le calcul des images paramétriques à partir des données TEP mesurées avec le  $^{18}\text{FDG}$ . Les ondelettes sont des outils récents permettant une analyse locale des signaux à plusieurs échelles. Les ondelettes, considérées comme une extension de la transformée de Fourier, ont été développées au milieu des années 1980, tant du point de vue pratique que du point de vue

théorique. En effet, le cadre théorique a été développé par Meyer (MEYER, 1988, 1993), l'algorithme rapide de multirésolution par Mallat (MALLAT, 1989), et les ondelettes orthogonales par Daubechies (DAUBECHIES, 1992). Ces travaux ont permis rapidement d'aboutir à une théorie de l'analyse par ondelettes telle qu'elle existe aujourd'hui. Les ondelettes sont devenues un outil du traitement du signal et de l'image, qui connaît un grand succès dans de nombreux domaines tels la géophysique, l'astrophysique, les télécommunications, l'imagerie et le codage vidéo. La technique d'analyse par ondelettes a été récemment introduite en imagerie médicale. Elle donne lieu à plusieurs applications par exemple le filtrage et la compression des données. Pour la suppression du bruit, le filtrage du signal est habituellement traité dans le domaine fréquentiel en employant la transformée de Fourier. D'une façon similaire à la transformée de Fourier, les ondelettes ont été appliquées dans la reconstruction d'images tomographiques (PEYRIN et al., 1992, SAHINER et al., 1993, BHATIA et al., 1996, BONNET et al., 2002), dans le filtrage du bruit (CHANG et al., 2000, CHAMBOLLE et al., 1998, WORNELL et al., 1992, RUTTAMAN et al., 1993, WEAVER et al., 1991), dans la segmentation d'images (CHOI et al., 2001, LUCIER et al., 1994, UNSER, 1995), et dans la compression d'images (LUCIER et al., 1994, CHANG et al., 1996, CHAMBOLLE et al., 1998). Turkheimer et al., Brett et al. et Cselenyi et al. (TURKHEIMER et al., 1999, 2000, 2003, BRETT et al., 2000, CSELENYI et al., 2002) ont appliqué les ondelettes pour les études de neuro-récepteurs dans les images TEP du cerveau en utilisant particulièrement les filtres de Battle-Lemarie (BATTLE, 1987, LEMARIE, 1988, MALLAT, 1989), et ont montré aussi qu'un masque 3D d'une structure de cerveau utilisé dans le domaine des ondelettes donne une meilleure image paramétrique.

L'objectif de ce projet de recherche consiste à appliquer la technique des ondelettes dans la modélisation pharmacocinétique en imagerie TEP, pour apporter plus de précision à la quantification des paramètres physiologiques, et à réduire le bruit dans les images en générant des images paramétriques bien définies. Un autre objectif fixé par ce travail consistait à automatiser le calcul des images paramétriques. Le projet de recherche était encadré par les objectifs suivants:

1. Calculer les paramètres physiologiques à partir des images;
2. Calculer les paramètres physiologiques à partir des sinogrammes au lieu de travailler sur les images qui sont imprécises en raison des algorithmes de reconstruction. Ne reconstruire qu'une seule image paramétrique optimisée pour les paramètres cinétiques;
3. Appliquer la technique des ondelettes pour la correction de l'effet du volume partiel pour les images TEP;
4. Étudier les propriétés mathématiques des ondelettes dans le but de construire des filtres appropriés à la modélisation cinétique en TEP.

Cette thèse est organisée en cinq chapitres. Le chapitre I est consacré à l'introduction. Le chapitre II s'articule autour des différents outils qui entrent en jeu dans ce travail, il est décomposé en quatre parties. La première partie présente les notions de base de la TEP incluant le principe de détection, les mesures, les méthodes de reconstruction ainsi que les problèmes physiques de cette modalité. La deuxième partie concerne la production des radiotraceurs. La troisième partie présente la modélisation cinétique en TEP et la quatrième partie est consacrée à la théorie de la transformée en ondelettes. Le chapitre III est consacré aux résultats obtenus dans ce projet. Les résultats sont présentés sous forme d'articles. Le premier article porte sur la modélisation cinétique des images TEP avec le  $^{18}\text{F}$ FDG en utilisant les ondelettes. Le deuxième article présente l'application de la modélisation

cinétique directement sur les projections, et enfin le troisième article traite de la correction de l'effet du volume partiel pour les images TEP avec les ondelettes continues. Au chapitre IV, une discussion décrivant les différentes méthodes utilisées, ainsi que les résultats obtenus dans ce projet de recherche. Finalement au chapitre V, une conclusion sur l'ensemble du travail est présentée.

Une bibliographie substantielle termine ce travail qui reflète l'importance de l'application des ondelettes dans la modélisation pharmacocinétique en imagerie TEP.



## Chapitre II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

### II.1 Principes de la tomographie d'émission par positrons (TEP)

#### II.1.1 Le principe de détection en TEP

La tomographie d'émission par positrons est basée sur la détection simultanée, en coïncidence, de deux rayonnements  $\gamma$  émis à  $180^\circ$  l'un de l'autre, et provenant de l'annihilation d'un positron avec un électron. Le positron provient de l'isotope incorporé dans une molécule administrée au sujet. Les isotopes émetteurs de positrons sont dans un état instable car leur noyau possède un excès de protons. Pour réduire cet excès et retrouver un état stable, le noyau peut accepter un électron des couches orbitales voisines ou se débarrasser d'une charge positive du noyau en transformant un de ses protons en un neutron. Cette transformation implique l'évacuation de la charge du proton, sous forme d'un positron:

$$p = n + \beta^+ + \nu, \quad (1)$$

avec  $p$  = proton,  $n$  = neutron,  $\beta^+$  = positron et  $\nu$  = neutrino. Le neutrino est une particule sans masse qui représente l'équilibre en énergie.

Une fois le positron émis par le noyau de l'isotope, il parcourt un trajet de l'ordre du millimètre dans la matière biologique, avant d'interagir avec un électron du milieu. Lors de cette collision, les masses de ces deux particules s'annihilent et elles sont converties en rayonnements électromagnétiques, à savoir deux rayonnements gamma de 511 keV. Ces deux photons gamma très énergétiques sont émis simultanément presque à  $180^\circ$  l'un de l'autre (Figure II.1). Le principe de base de la TEP consiste à détecter les deux photons de

511 keV pour déterminer le lieu de l'annihilation. Ces paires de photons sont détectées en coïncidence par deux détecteurs opposés par rapport au point d'annihilation du positron.

Pour qu'une coïncidence soit enregistrée, il faut que la ligne joignant les deux détecteurs en coïncidence passe par le champ utile du tomographe, le champ qui contient le sujet. Ainsi, il ne peut pas y avoir, a priori, d'émission de photons de l'extérieur du champ utile (Figure II.2). Les données collectées par l'ensemble des coïncidences permettent de localiser la distribution de la radioactivité dans le sujet en 3 dimensions.

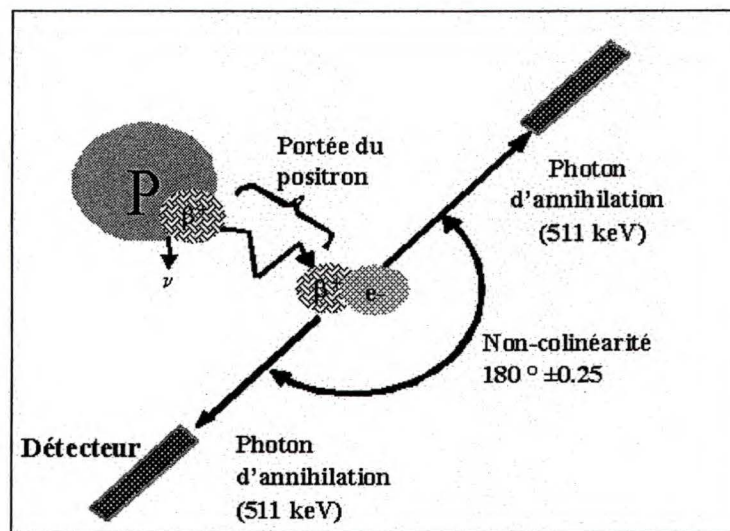


Figure II.1. Principe de la détection de l'annihilation dans la tomographie d'émission par positrons.

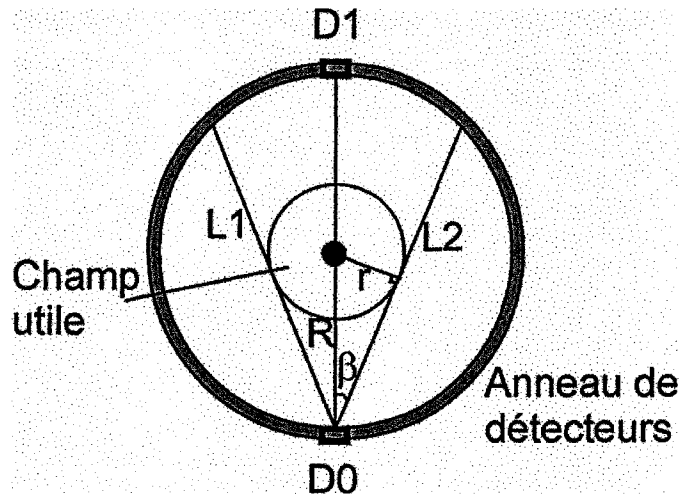


Figure II.2. Le détecteur D0 est en coïncidence avec le détecteur D1 pour une source centrée dans le champ utile. D0 peut être en coïncidence avec tous les détecteurs situés autour de D1 délimités par les lignes L1 et L2.

### II.1.2 Les mesures avec le tomographe de l'Université de Sherbrooke

Le tomographe d'émission par positrons de l'Université de Sherbrooke est un scanner conçu et développé depuis 1994 par le laboratoire du professeur Roger Lecomte (LECOMTE et al., 1996). Ce tomographe à haute résolution est dédié à l'études de petits animaux. Ses principales caractéristiques sont: l'utilisation de scintillateurs discrets de petite taille couplés à des photodiodes à avalanches permettant d'obtenir une haute résolution spatiale; le système d'acquisition et de traitement de données permet d'obtenir de haut taux de comptage et un faible temps mort. Dans son ancienne version, le tomographe animal de l'Université de Sherbrooke, est formé de deux anneaux identiques de 256 détecteurs. Chaque détecteur est composé d'un cristal de germanate de bismuth (BGO) de  $3 \times 5 \times 20 \text{ mm}^3$  couplé à une photodiode de type avalanche. Le champ utile du tomographe est de 118 mm de diamètre par 10.5 mm axial. Pour faire des mesures à corps entier chez le petit animal, un rat ou une souris, l'animal, porté sur un lit, peut être introduit dans le

scanner par étapes en ajustant les positions du lit. Le scanner à deux anneaux permet des mesures sur trois plans, autrement dit trois sections de l'animal espacées de quelques 3 mm sont obtenues. Pour les mesures de tumeurs ou du cœur, au moins un plan doit passer par le centre de l'organe ou du tissu sous étude. Les ajustements sont faits à l'aide de rayons laser et les positions de lit sont numériquement commandées.

La résolution spatiale au centre du scanner est de l'ordre de 2 mm. La résolution en énergie est de l'ordre de 25% avec les cristaux de BGO [LECOMTE, et al., 1994]. Les rayonnements  $\gamma$  sont détectés à un seuil d'énergie de 350 keV. Ce seuil permet l'inclusion des rayonnements diffusés. Le scanner de l'Université de Sherbrooke permet aussi de mesurer les coïncidences en mode liste, c'est-à-dire, le système d'acquisition permet de sauvegarder les coïncidences individuellement, ce qui est très avantageux pour le découpage temporel des mesures pour les études dynamiques. Le scanner possède une caractéristique essentielle pour les études cardiaques qui consiste en des acquisitions synchronisées sur le cycle cardiaque.

En mode 2D, l'ensemble de tous les événements collectés sur les lignes de réponses liant les détecteurs du tomographe constitue l'acquisition tomographique brute. Une projection est constituée d'un certain nombre de lignes de réponses parallèles qui couvrent le champ utile du tomographe. Puisqu'il y a 32 détecteurs en face de 32 autres qui peuvent contenir entièrement le champ utile, la projection est constituée de 32 coïncidences. Ainsi, une projection est formée de 32 points de données. Chaque point représente la totalité de la radioactivité se trouvant dans l'objet et qui est contenue sur la ligne joignant les deux détecteurs en coïncidence. Puisqu'il y a 256 détecteurs par anneau et que les coïncidences sont enregistrées individuellement avec l'adresse des deux détecteurs en coïncidence, des temps de détection et de l'énergie, il y a donc 256 projections dans un plan (Figure II.3). Par

conséquent, les projections sont groupées dans une matrice appelée sinogramme, composée de 256 lignes par 32 colonnes (Figure II.4).

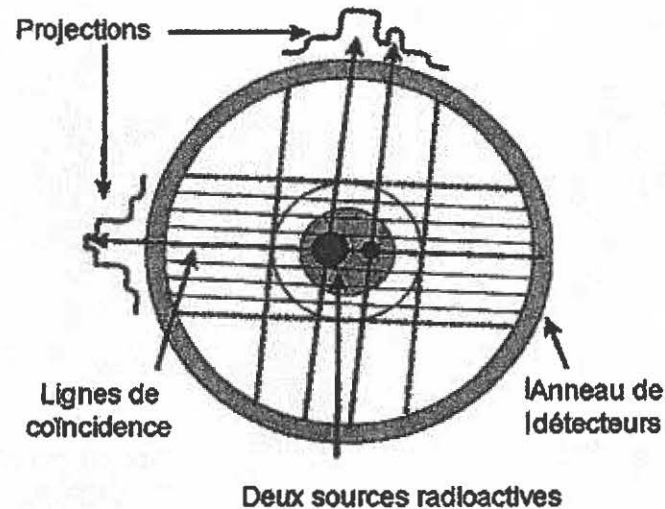


Figure II.3. Illustration du principe des projections en TEP. Les 32 lignes de coïncidences parallèles forment une projection.

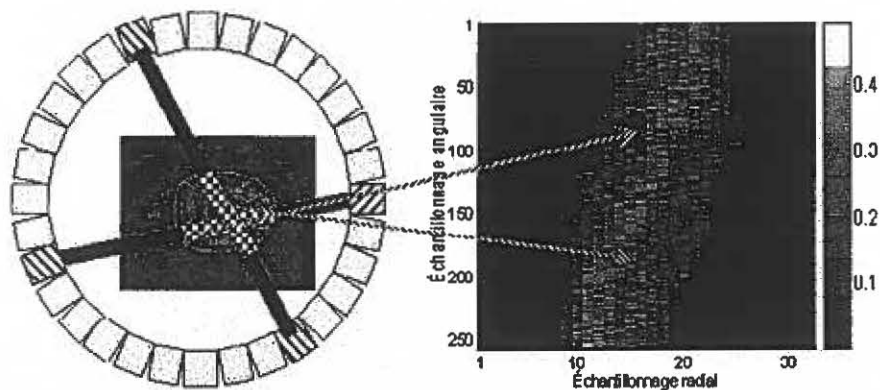


Figure II.4. Les lignes de coïncidences entre deux détecteurs représentent la somme des émissions radioactives dans le sujet se trouvant dans cette ligne, et cette somme est représentée par la valeur dans le sinogramme à une position correspondante à l'endroit de la coïncidence dans la projection (échantillonnage radial), et de la projection elle-même dans le sinogramme (échantillonnage angulaire).

## II.2 Reconstruction tomographique

Le processus de la reconstruction tomographique est un passage d'une liste de coïncidences ou d'un sinogramme, où les valeurs ne représentent que les sommes de la radioactivité émise entre deux détecteurs en coïncidence, à une image, afin de pouvoir visualiser la distribution de la radioactivité sur les différentes structures des tissus étudiés. Il est à noter que des tranches du sujet sont mesurées selon le nombre d'anneaux de détecteurs et selon les coïncidences permises, soient des plans directs appartenant aux mêmes anneaux, et des plans indirects mesurés avec des détecteurs appartenant à des anneaux différents. Dans tous les cas de mesures, des images en 3D représentant un volume du sujet sont obtenues.

Les méthodes de reconstruction les plus répandues sont: la méthode de la rétroprojection filtrée et la reconstruction itérative. Dans le cadre de ce travail, seuls les grands principes de ces deux méthodes sont présentés.

### II.2.1 Rétroprojection filtrée

La rétroprojection filtrée (filtered backprojection: FBP) est la méthode de reconstruction la plus utilisée depuis les débuts de la TEP. L'algorithme de rétroprojection filtrée est basée sur les transformées de Radon (KAK et SLANEY, 1988) selon les étapes suivantes (Figure II.5):

1. Définir les projections  $P$  selon les différents angles des coïncidences dans l'objet  $O(x,y)$ :

$$P_{\theta}(t) = \int_{\theta,t} O(x,y) ds, \quad (2a)$$

$$P_{\theta}(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} O(x, y) \delta(x \cos(\theta) + y \sin(\theta) - t) dx dy, \quad (2b)$$

$P_{\theta}(t)$  est la transformée de Radon de la fonction  $O(x, y)$  avec  $t = x \cos(\theta) + y \sin(\theta)$  et  $\delta$  est la fonction de Dirac définie ainsi:  $\delta(t_1 - t) = 1$  si  $t = t_1$  et  $\delta(t_1 - t) = 0$  sinon.

2. Transférer toutes les projections dans le domaine fréquentiel:

$$S_{\theta}(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} P_{\theta}(t) \exp(-i2\pi\omega t) dt. \quad (3)$$

3. Filtrer chaque projection au moyen d'un filtre rampe pour compenser les parties du sujet les moins échantillonnées se trouvant en périphérie par rapport à ceux au centre du champ utile. Ce filtrage est souvent combiné avec un filtre passe-bas pour réduire le bruit dans les images. L'exponentielle représente la transformée inverse de Fourier.

$Q_{\theta}(t)$  est la projection filtrée:

$$Q_{\theta}(t) = \int_{-\infty}^{\infty} S_{\theta}(\omega) |\omega| \exp(i2\pi\omega x) d\omega. \quad (4)$$

4. Finalement, l'image par rétroprojection est obtenue en redistribuant la projection filtrée  $Q_{\theta}(t)$ , évaluée à  $t$ , aux points  $x, y$  de l'objet:

$$O(x, y) = \int_0^{\pi} Q_{\theta}(x \cos \theta + y \sin \theta) d\theta. \quad (5)$$

L'avantage de la technique de rétroprojection filtrée est d'être rapide et facile à utiliser. C'est une méthode analytique qui ne dépend que des données à reconstruire, sans aucun rattachement à l'appareil de mesure. Son inconvénient est d'amplifier le bruit inhérent aux transformées de Fourier formant des artefacts et des stries de faibles intensités dans les images.

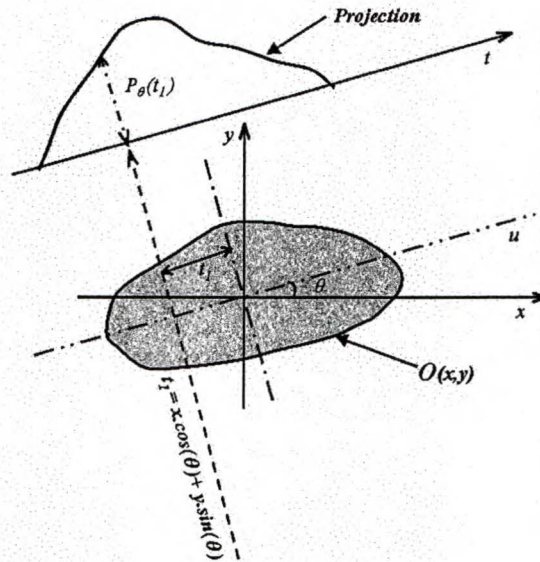


Figure II.5. L'angle  $\theta$  représente l'angle d'échantillonnage et habituellement il varie par pas égaux à l'angle interceptant un détecteur. Mathématiquement,  $\theta$  représente un angle de rotation par rapport au repère xy. (Figure adaptée du livre de KAK et SLANEY, 1988). Ainsi une projection est définie par l'ensemble des lignes situées à  $t_l$  et traversant le sujet, parallèles entre elles et espacées d'une épaisseur d'un détecteur.

## II.2.2 Reconstruction itérative.

Les méthodes itératives consistent à itérer les données mesurées en faisant des projections et des rétroprojections avec un algorithme basé sur des statistiques déterminées telle que la statistique du Poisson. En partant d'un sinogramme par exemple, chaque valeur du sinogramme est redistribuée sur la ligne de coïncidence où elle a été mesurée. Cette première étape forme une image très grossière de la distribution de la radioactivité. Ensuite cette image est projetée de la même manière que le scanner mesure l'objet, produisant ainsi un sinogramme. Ce sinogramme est comparé au sinogramme mesuré et à une nouvelle décomposition du sinogramme pour obtenir une nouvelle image, qui à son tour est



reprojetée, et ainsi de suite jusqu'à ce que le sinogramme calculé se compare au sinogramme mesuré. Habituellement il suffit de 10 à 20 itérations pour former une image.

L'algorithme du maximum de vraisemblance ou (Maximum Likelihood Expectation Maximisation: MLEM) pour la reconstruction des images TEP peut s'écrire comme suit (SELIVANOV et al., 2001):

$$\lambda_{k+1}(b) = \frac{\lambda_k(b)}{\sum_{d=1}^D p_{corr}(b,d)} \sum_{d=1}^D \frac{n^*(d) p_{corr}(b,d)}{\sum_{b'=1}^B \lambda_k(b') p_{corr}(b',d)} \quad b=1, \dots, B, \quad (6a)$$

$$\text{avec} \quad p_{corr}(b,d) = \frac{I(d)}{E(d)} p(b,d), \quad (6b)$$

où  $d$  désigne une ligne de réponse;  $b$  désigne un pixel dans l'image,  $B$  est le nombre total de pixels dans l'image;  $D$  est le nombre total de lignes de réponse;  $I(d)$  est une fonction binaire valant: 0 si un des deux détecteurs reliant la ligne de réponse  $d$  est défectueux, et égale à 1 si les deux détecteurs sont opérationnels.  $E(d)$  est le facteur d'efficacité dans la ligne de réponse  $d$ .

L'équation (6a) montre comment on peut calculer l'intensité moyenne  $\lambda_{k+1}$  d'un pixel  $b$  à l'itération  $k+1$ , sachant que l'intensité moyenne  $\lambda_k$  du pixel  $b$  à l'itération  $k$  est connue, et  $n^*(d)$  est le nombre de coïncidences détectées sur la ligne de réponse  $d$ .  $p(b,d)$  est la probabilité pour qu'un photon émis du pixel  $b$  soit détecté dans la ligne de réponse  $d$ .  $p_{corr}(b,d)$  est la probabilité  $p(b,d)$  corrigée pour l'efficacité relative de détecteur  $d$ .

L'avantage de l'algorithme MLEM est qu'il produit des images généralement sans artefacts. Mais le même dilemme que pour la reconstruction FBP réside, c'est-à-dire le filtrage du bruit. Avec la FBP, le filtre passe-bas coupe le bruit, mais ceci est subjectif car le signal risque d'être lissé ou le bruit risque d'être encore présent selon la fréquence de coupure. Par analogie au MLEM, le nombre d'itérations joue ce rôle. Un nombre d'itérations bas produirait l'effet du lissage, et un nombre d'itérations élevé produirait du bruit. Signalons que le lissage des images est équivalent à une dégradation de la résolution spatiale et à une réduction du contraste. L'autre désavantage du MLEM est la nécessité de connaître a priori la probabilité de détection pour chaque point du sujet et dans chaque paire de détecteurs en coïncidence. Cela fait une matrice très grande, et surtout la précision des images dépend directement de la précision sur cette matrice, appelée matrice des probabilités de reconstruction.

## II.3 Phénomènes physiques de la TEP

Il y a plusieurs phénomènes physiques qui détériorent les mesures et affectent les images en TEP. Nous décrivons ci-dessous les trois phénomènes les plus importants et qui dépendent directement des objets mesurés.

### II.3.1 Correction pour l'atténuation

L'atténuation est un phénomène non uniforme dans l'organisme, qui varie en fonction de la densité et de l'épaisseur des milieux traversés par le rayonnement, ainsi que de l'énergie des photons. Lorsque les photons se propagent dans l'organisme, après avoir été émis par l'annihilation positron-électron, ils ont une probabilité non nulle de subir des interactions avec le milieu. À 511 keV, l'effet Compton est le type d'interaction le plus fréquent (Figure II.6). En TEP, une partie importante des photons émis en profondeur est atténuée. Si on ne prend pas en considération l'effet d'atténuation, l'activité estimée sera relativement faible par rapport à l'activité réelle. En outre, comme l'atténuation dépend de la profondeur, elle introduit des biais de quantification, et par conséquent elle modifie complètement l'apparence de la distribution de la radioactivité sur les différentes structures des images. En TEP, la méthode utilisée pour la correction de l'atténuation consiste à multiplier la radioactivité mesurée sur chaque ligne de réponse, par un facteur de correction dépendant du coefficient d'atténuation sur la ligne de réponse et de la distance traversée par les photons dans le sujet selon:

$$N_0 = N \exp\left(\sum_i \mu_i x_i\right), \quad (7)$$

où  $N_0$  est la radioactivité réellement émise par le sujet dans une coïncidence,  $N$  représente la radioactivité mesurée dans une coïncidence,  $\mu_i$  et  $x_i$  sont les coefficients d'atténuation linéaire et les distances parcourues par les photons dans les différentes matières  $i$  du sujet composant cette trajectoire.

La correction d'atténuation en TEP constitue une étape essentielle et nécessaire pour la mise en œuvre de la quantification des paramètres physiologiques, elle permet également une meilleure visualisation des lésions et facilite leur localisation grâce à des images plus représentatives de la quantité du radiotraceur captée par les différents organes.

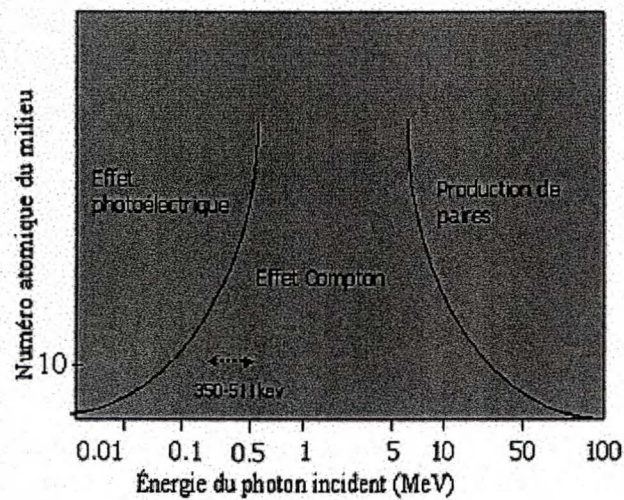


Figure II.6. Illustration de trois types d'interactions courantes en fonction du numéro atomique du milieu et de l'énergie du photon. À  $Z = 10$  et à une énergie supérieure à 350 keV, seul l'effet Compton est probable.

### II.3.2 Correction pour le diffusé

Le diffusé dans le sujet se produit lorsqu'un photon gamma est dévié de sa trajectoire initiale par une ou plusieurs interactions avec des électrons de la matière et aboutit sur un détecteur qui ne se trouvait pas sur sa trajectoire initiale. Pour les photons de 511 keV

L'interaction la plus probable est l'effet Compton. La diffusion Compton entraîne une perte d'énergie et un changement de direction du photon incident. Ce changement de trajectoire véhicule ensuite une information erronée concernant le lieu où l'annihilation du positron avec l'électron s'est produite. Une partie des photons diffusés peut être éliminée en n'acceptant que des photons dont l'énergie est comprise dans une fenêtre d'énergie choisie dans le mode d'acquisition du tomographe. Malheureusement, la discrimination entre photons diffusés et photons non diffusés est difficile, du fait que la résolution en énergie des détecteurs est limitée. Par exemple, pour une tranche d'un petit animal, épaisse de 40 mm, et pour une seule interaction, ce qui est le cas le plus probable, la fraction du rayonnement transmis est donnée par  $f = N / N_0 = \exp(-0.0096 \text{ mm}^{-1} * 40 \text{ mm})$ , soit  $f = 68\%$ , où  $0.0096 \text{ mm}^{-1}$  est le coefficient d'atténuation linéaire d'un  $\gamma$  de 511 keV dans l'eau. Évidemment, cette fraction atténuée du rayonnement émis forme essentiellement le rayonnement diffusé. Cependant, ces photons diffusés ne sont pas tous détectés en raison de la contrainte géométrique sur la coïncidence, et de la contrainte énergétique où seulement les photons de 350 keV et plus sont détectés. Au niveau des images, cela se traduit par une diminution du rapport signal sur bruit, une réduction du contraste dans les images et une modification du nombre d'événements comptés par pixel. La présence du diffusé dans les images TEP introduit indubitablement des erreurs quantitatives. L'effet de la diffusion demeure l'effet le plus difficile à corriger en TEP, surtout en mode d'acquisition 3D, en plus de l'influence de l'activité en dehors du champ utile et de la résolution en énergie des détecteurs relativement limitée.

On peut classer les différentes techniques proposées pour la correction du diffusé en TEP en trois catégories. La première catégorie englobe des techniques basées sur l'utilisation des informations en énergie en combinant des données acquises dans au moins deux fenêtres en énergie (GROOTOONK et al., 1991, BENDRIEM et al., 1993). Les limitations de ces

méthodes sont qu'elles nécessitent l'ouverture de plusieurs fenêtres en énergie et qu'elles exigent des calibrations en terme d'énergie. D'autre part, les opérations de sélection de fenêtres en énergie sont moins précises à cause de la faible résolution en énergie des détecteurs. D'ailleurs, ces méthodes ne connaissent pas beaucoup de succès dans les développements sur des systèmes commerciaux. La deuxième catégorie exploite l'information spatiale de localisation erronée des coïncidences diffusées pour concevoir un filtre (Kernel). Ce dernier sera utilisé pour déconvoluer les différentes projections (BERGSTROM et al., 1983, BENTOURKIA et al., 1995). L'avantage de cet algorithme est d'offrir un calcul simple et rapide de la distribution du diffusé, valable dans le cas où l'activité est répartie dans tout l'objet. En revanche, cette approche n'est pas adaptée pour l'activité en dehors du champ utile. Les dernières méthodes se basent sur un calcul direct de la distribution du diffusé pour un patient donné, à partir de la section efficace de Klein-Nishina (ADAM, 1996, OLLINGER, 1996, WATSON et al., 2000, BENTOURKIA et al., 2006) ou de simulations Monte Carlo. Ces méthodes sont assez précises. Elles présentent aussi l'avantage de limiter le volume des données acquises par rapport aux acquisitions réalisées dans plusieurs fenêtres en énergie, et s'exécutent en un temps compatible avec une reconstruction des données (WATSON et al., 2000).

### **II.3.3 Correction pour l'effet du volume partiel**

L'effet du volume partiel survient lorsque la radioactivité mesurée dans des structures, dont la taille est inférieure à la résolution spatiale du tomographe, est sous-estimée. Donc, l'effet du volume partiel est la conséquence de la résolution spatiale limitée. Cet effet induit une sous-estimation de la concentration de la radioactivité dans les petites structures. La Figure II.7 montre trois mires chaudes de différents diamètres 6.7, 13, 22.7 mm remplies avec

la même concentration de la radioactivité. On constate que les deux petites mires chaudes sont sous-estimées en terme de radioactivité par la TEP. L'effet du volume partiel entraîne aussi en dehors des structures, une surestimation de la concentration due à la contamination des structures voisines (*spillover effect*).

Plusieurs méthodes de correction pour l'effet du volume partiel ont été proposées dans le but d'améliorer les images TEP. La méthode la plus ancienne est basée sur la déconvolution de l'image par la fonction de réponse du tomographe (HOFFMAN et al., 1979, MELTZER et al., 1990). Cette approche est difficile à mettre en œuvre, du fait de l'amplification du bruit due à la restauration des fréquences spatiales élevées. Pour éviter ce phénomène, l'opération de déconvolution est limitée aux fréquences intermédiaires et ne permet pas une restauration complète de l'information. Le deuxième type d'approche s'applique dans le domaine spatial plutôt que dans le domaine fréquentiel. Ces techniques supposent que l'image d'une distribution radioactive peut être traitée comme un système linéaire. Connaissant la fonction de réponse du système dans le domaine spatial et les tailles des structures dans les images, il est possible de restituer une image corrigée de l'effet du volume partiel (MELTZER et al., 1990). La précision de ces techniques de correction repose sur l'exactitude de recalage entre les données du TEP et de la modalité d'imagerie anatomique (IRM ou TDM) (MELTZER et al., 1990, 1999, WOODS et al., 1993) et de la segmentation des contours à partir de l'imagerie anatomique.

La méthode habituellement utilisée pour remédier à ce phénomène consiste à multiplier les valeurs des concentrations déterminées au moyen d'une région d'intérêt, par un facteur de récupération qui dépend de la taille de chaque structure. Les coefficients de récupération sont mesurés au moyen d'une mire contenant des sphères de différents diamètres, remplis de la

même concentration de radioactivité. Le rapport entre les concentrations calculées à l'aide des régions d'intérêts et les diamètres réels fournit les valeurs des coefficients de récupération qui sont ensuite appliqués pour corriger la concentration de la radioactivité mesurée sur les différentes structures de l'image de TEP.

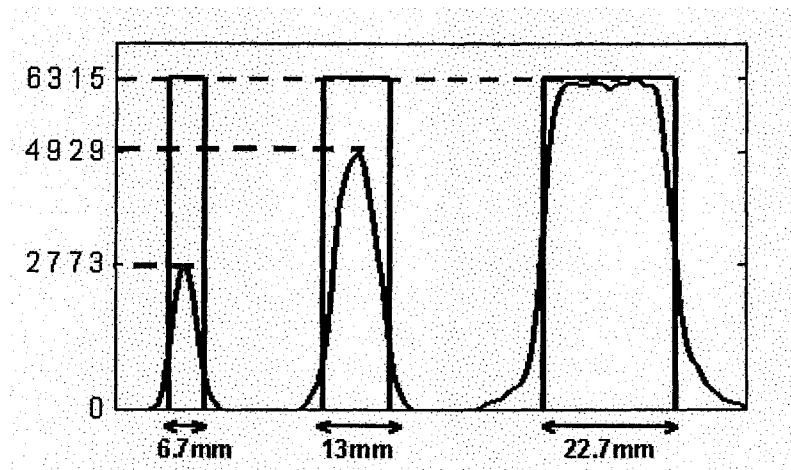


Figure II.7. Diagramme illustrant l'effet du volume partiel en imagerie TEP; on aperçoit que les profils correspondant aux deux mires chaudes de diamètres 6.7 et 13 mm sont sous-estimés en terme de l'intensité de la radioactivité. Les trois profils devraient avoir la même intensité comme représentée par les rectangles, (ici l'intensité est représentée par le nombre de coïncidences).

## II.4 Les radiotraceurs

Les atomes radioactifs de courte demi-vie, nécessaires pour l'imagerie médicale, sont obtenus à l'aide d'un cyclotron. Le cyclotron est un accélérateur électromagnétique de haute fréquence mis au point en 1929 par Ernest Orlando Lawrence aux États-Unis. Dans son principe, le cyclotron est constitué de deux électrodes demi-circulaires en forme de D appelés 'dés', séparés par un espace étroit appelé la chambre d'accélération, auxquelles est appliqué un champ électrique alternatif de haute fréquence (SAHA, 1998). Les deux 'dés' sont plongés



horizontalement dans un champ magnétique uniforme vertical. Le champ électrique permet l'accélération d'un ion d'hydrogène chargé négativement, tandis que le champ magnétique sert à lui donner une trajectoire en spirale. La particule parcourt ainsi plusieurs tours avant d'être extraite de l'accélérateur, lorsqu'elle atteint l'énergie cinétique adéquate (10 à 19 MeV). La cible est ainsi bombardée par un faisceau de protons pour produire l'élément radioactif appelé isotope. Une fois l'isotope produit, il est incorporé par radiochimie dans une molécule pour produire un radiotraceur spécifique.

La réalisation d'une acquisition TEP nécessite l'injection d'un radiotraceur. Quelques radiotraceurs couramment utilisés en TEP et leurs propriétés sont donnés dans le tableau II.1 (REIVICH et al., 1985). Un radiotraceur est composé d'un vecteur moléculaire marqué d'un isotope radioactif qui permet de localiser la distribution de la molécule au sein de l'organisme. Le tableau II.2 résume quelques isotopes utilisés en TEP avec leurs domaines d'application (REIVICH et al., 1985). Les isotopes sont incorporés aux molécules généralement sans avoir à modifier leurs propriétés biologiques ou pharmacologiques originales. Le choix d'un isotope est déterminé selon les propriétés chimiques qui déterminent si le marquage est faisable, et du mode de désintégration qui permet une détection externe du rayonnement émis. Les émetteurs de positrons les plus utilisés en TEP sont caractérisés, en fonction de leurs caractéristiques physiques et de leur demi-vie. La demi-vie, c'est le temps au bout duquel la radioactivité du départ est réduite de moitié. Dans ce qui suit, nous allons exposer les deux radiotraceurs suivants: le  $^{13}\text{N}$ -ammoniac, utilisé pour étudier la perfusion et le  $^{18}\text{F}$ -fluorodéoxyglucose utilisé pour le calcul du métabolisme du glucose.

Radioloisotope	Demi-vie	Réaction nucléaire de production	Matériau cible	Radiotraceur
Oxygène-15	2,07 min	$^{16}\text{O}(\text{p},\text{pn}), ^{15}\text{O}$	$\text{H}_2\text{O}$	$\text{H}_2^{15}\text{O}$ $\text{C}^{15}\text{O}$ $^{15}\text{O}_2$
Azote-13	9,97 min	$^{16}\text{O}(\text{p},\alpha), ^{13}\text{N}$	$\text{H}_2\text{O}$	$^{13}\text{NH}_3$
Carbone-11	20,30 min	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha), ^{11}\text{C}$	$\text{N}_2$	$^{11}\text{CO}_2$ $^{11}\text{CO}$ $^{11}\text{C}$ -acétate
Fluor-18	109,70 min	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n}), ^{18}\text{F}$	$\text{H}_2^{18}\text{O}$	$^{18}\text{F}$ - $^{18}\text{FDG}$

Tableau II.1 Principaux radiotraceurs utilisés en TEP et leur production.

Radiotraceurs	Applications
$^{18}\text{F}$ -Fluorodésoxyglucose (FDG)	Métabolisme du glucose
$^{11}\text{C}$ -Acétate	Perfusion et métabolisme
$^{64}\text{Cu}$ -Culvre	Photothérapie, apoptose, protéines
$^{18}\text{F}$ -Tyrosine	Synthèse des protéines
$^{18}\text{F}$ -Fluorothymidine	Synthèse d'ADN
$^{18}\text{F}$ -Fluorure	Remodelage osseux
$^{13}\text{NH}_3$ , $\text{H}_2^{15}\text{O}$ , $^{11}\text{C}$ -acétate	Perfusion
$^{18}\text{F}$ -Fluorouracil	Contrôle tumoral sous thérapie
$^{18}\text{F}$ -Fluoroestradiol (FES)	Cancers endocriniens

Tableau II.2 Quelques radiotraceurs utilisés en TEP et leurs champs d'application.

#### II.4.1 $^{13}\text{N}$ -ammoniac ( $^{13}\text{NH}_3$ )

Le  $^{13}\text{N}$ -ammoniac est le radiotraceur le plus utilisé en TEP pour mesurer la perfusion dans le myocarde. Dès son injection au sujet, il circule d'abord dans le sang sous la forme de

couple ammoniac et ion ammonium, pour passer dans les cellules par la suite par diffusion passive, il est généralement métabolisé par voie de synthèse de la glutamine. La Figure II.8 explique les différents échanges entre les trois compartiments constituant la pharmacocinétique du  $^{13}\text{N}$ -ammoniac (MUZIK et al., 1993).

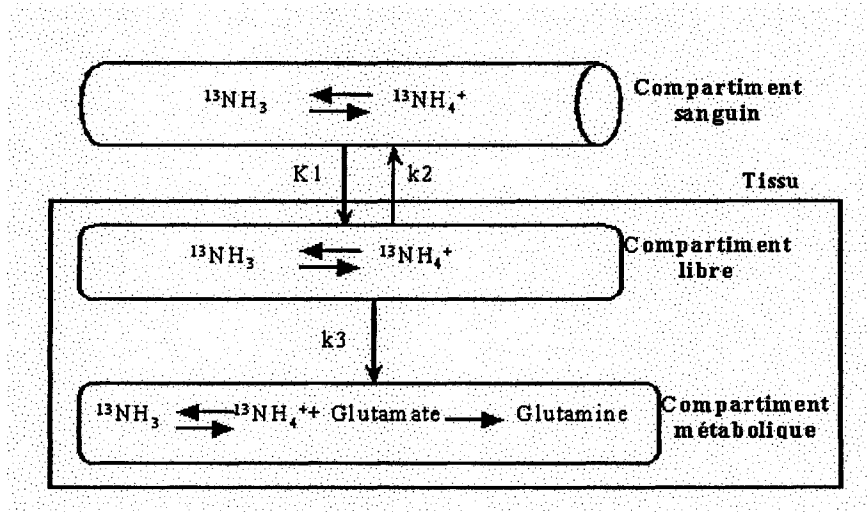


Figure II.8. Modèle compartimental décrivant la biodistribution du  $^{13}\text{N}$ -ammoniac.

#### II.4.2 $^{18}\text{F}$ -Fluorodéoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ FDG)

Le  $^{18}\text{F}$ -Fluorodéoxyglucose est une molécule de déoxyglucose marquée au fluor  $^{18}\text{F}$ . Le déoxyglucose diffère seulement du glucose par le remplacement d'un groupe hydroxyle (OH) par le  $^{18}\text{F}$  pour former le  $^{18}\text{F}$ FDG (REIVICH et al., 1985). Ce radiotracer a une demi-vie de 110 minutes et est le plus fréquemment utilisé en imagerie TEP surtout pour des études du cerveau et des tumeurs. Le  $^{18}\text{F}$ FDG emprunte le même transporteur membranaire que le glucose. Comme lui, il est phosphorylé à  $^{18}\text{F}$ FDG-6-P par les enzymes hexokinases, mais n'est pas métabolisé davantage dans la glycolyse et s'accumule donc dans la cellule. Alors qu'il existe une voie de réaction inverse pour le glucose. La réversibilité du  $^{18}\text{F}$ FDG est faible et dans certains organes elle est négligeable (Figure II.9).

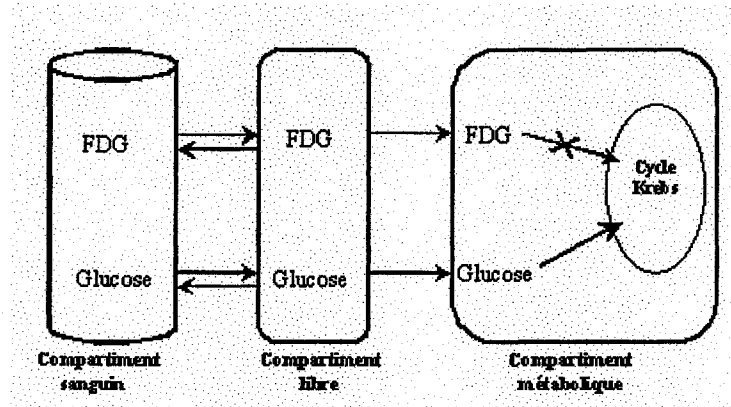


Figure II.9. Modèle compartimental décrivant la biodistribution du  $^{18}\text{F}$ FDG, contrairement au glucose, le  $^{18}\text{F}$ FDG est caractérisé par son irréversibilité, il s'accumule dans la cellule à près sa phosphorylation.

## II.5 Protocoles d'acquisition

Les acquisitions TEP utilisées dans le cadre de ce projet ont été mesurées avec le tomographe animal de l'université de Sherbrooke sur des rats normaux pour des études cardiaques et des rats avec tumeurs. Les rats ont été anesthésiés avec l'isoflurane, puis injectés d'un bolus de 5 mCi de  $^{18}\text{F}$ FDG. Le  $^{18}\text{F}$ FDG a été injecté 30 s après le début de l'acquisition TEP. Les acquisitions étaient mesurées pour une durée de 30 min. Les rats avec tumeurs, avaient deux tumeurs (adénocarcinome mammaire) greffées au niveau du thorax, dans le même plan que le cœur. Les données acquises dans les deux cas, des rats normaux et des rats avec tumeurs, ont été découpées d'abord en 26 fenêtres de temps, ensuite, corrigées pour la décroissance radioactive et pour l'atténuation avant qu'elles soient reconstruites par FBP. La courbe d'entrée, ou courbe sanguine nécessaire pour la modélisation cinétique, a été extraite à partir des images TEP en traçant une région d'intérêt sur la chambre du ventricule gauche du cœur. Pour analyser et quantifier le métabolisme du glucose sur les deux tumeurs, des régions d'intérêts ont été dessinées sur l'image des deux tumeurs, droite et gauche, qui correspond à la

dernière fenêtre de temps. Pour les analyses des mesures cardiaques, cinq régions d'intérêt ont été tracées, l'une sur la chambre du ventricule gauche et les quatre autres sur quatre segments du myocarde.

Le cœur est décomposé en ventricule droit et en ventricule gauche. Le ventricule droit est moins visible dans les images TEP vu sa petite taille et sa fonction d'envoyer le sang dans les poumons seulement pour l'oxygéner. Notre intérêt, dans ce projet, porte sur l'étude du ventricule gauche qui envoie le sang partout dans le corps et il est donc sujet à des défaillances. Le ventricule gauche est généralement divisé en quatre segments appelés paroi septale, paroi latérale, paroi antérieure, et paroi inférieure. La Figure II.10 illustre une coupe transaxiale du cœur montrant le ventricule droit et le ventricule gauche avec ses quatre parois. Au niveau des images TEP, les quatre parois du myocarde sont identifiées en traçant les régions d'intérêts sur les parois du ventricule gauche comme il est illustré sur la Figure II.11.

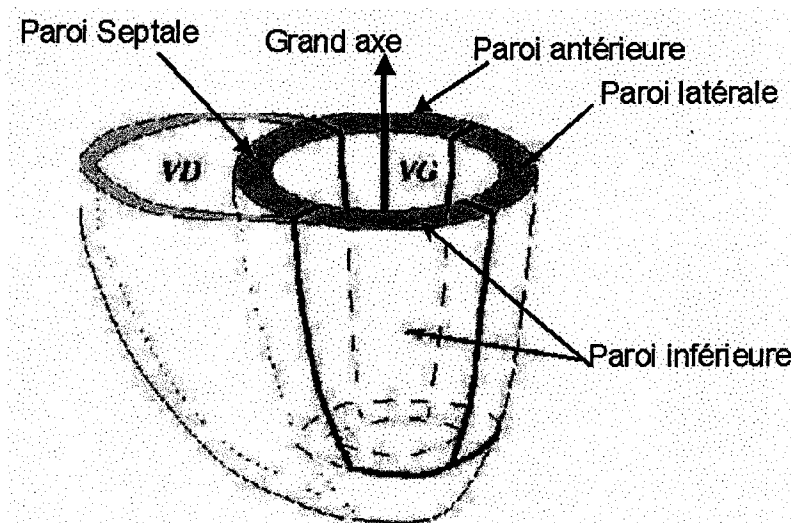


Figure II.10. Une coupe transaxiale du cœur montrant les deux ventricules, droit et gauche, et quatre parois du myocarde.

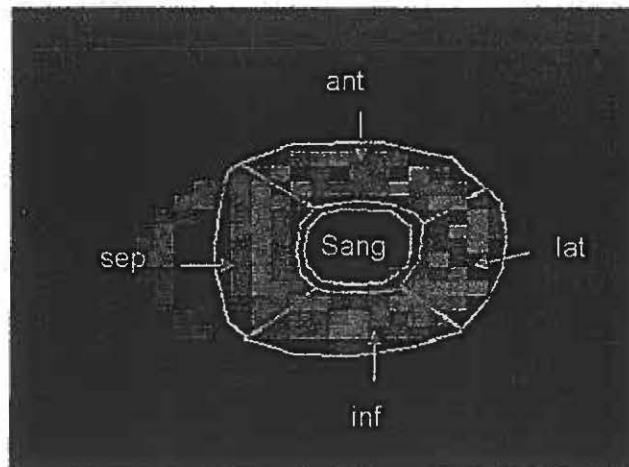


Figure II.11. Exemple des cinq régions d'intérêt tracées sur une image TEP représentant une coupe transaxiale du cœur de rat.

## II.6 Modélisation pharmacocinétique

L'utilisation du modèle cinétique compartimental pour les études TEP avec le  $^{18}\text{F}$ FDG sert à calculer le métabolisme du glucose dans le myocarde (myocardial metabolic rates for glucose: MMRG). Le modèle comporte trois compartiments (Figure II.12): un compartiment sanguin, un compartiment tissulaire précurseur dans lequel se trouve le  $^{18}\text{F}$ FDG libre sans avoir subi de modification, et un compartiment tissulaire dans lequel le traceur est phosphorylé sous forme de déoxyglucose-6-P. Ce modèle a 4 constantes de temps:  $K_1$  (ml de sang/g de tissu/min), qui décrit le transport du  $^{18}\text{F}$ FDG du sang vers l'espace extracellulaire; un paramètre,  $k_2$  qui décrit le transport inverse, un paramètre,  $k_3$  caractérisant la réaction de phosphorylation du  $^{18}\text{F}$ FDG; et le paramètre  $k_4$  qui décrit la réversibilité de la réaction pour le déoxyglucose phosphorylé marqué.  $k_4 = 0$  dans certains tissus où la réversibilité du  $^{18}\text{F}$ FDG phosphorylé est négligeable ou nulle comme dans le cœur et les tumeurs. Ces paramètres sont

des constantes dans un élément de volume de tissu homogène qui servent à calculer le MMRG.

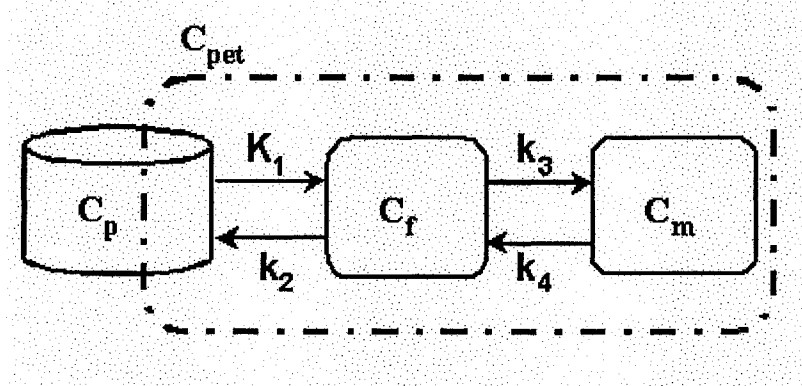


Figure II.12. Modèle à trois compartiments pour décrire le comportement du  $^{18}\text{F}$ FDG dans le tissu: compartiment sanguin  $C_p$ , compartiment libre  $C_f$  et compartiment métabolique  $C_m$ . Le cadre en ligne discontinue représente la partie mesurée par la TEP, qui inclut une fraction de la composante sanguine noté par  $C_{\text{pet}}$ .

Les différentes équations associées au modèle décrit à la Figure II.12 sont données comme suit:

$$\begin{aligned} \frac{dC_f(t)}{dt} &= K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_f(t) + k_4 C_m(t) \\ \frac{dC_m(t)}{dt} &= k_3 C_f(t) - k_4 C_m(t) \\ C_{\text{PET}}(t) &= C_f(t) + C_m(t) + \nu C_p(t) \end{aligned} \quad (8)$$

La résolution de ce système d'équations permet de calculer les constantes de temps en ajustant le modèle à trois compartiments aux courbes obtenues. Une autre méthode est l'analyse graphique, dite de Patlak (PATLAK, 1983), qui permet le calcul du MMRG de façon graphique.

Les hypothèses et les équations conduisant à l'expression de MMRG ont été initialement formulées par Patlak et al. comme suit:

Pour  $k_4 = 0$ , nous avons l'approximation suivante:

$$C_{PET}(t) = K \int_0^t C_p(s)ds + FC_p(t). \quad (9)$$

Alors

$$\frac{C_{PET}(t)}{C_p(t)} = K \cdot \left[ \frac{\int_0^t C_p(s)ds}{C_p(t)} \right] + F, \quad (10)$$

$$\text{avec } K = \frac{K_1 \cdot k_3}{k_2 + k_3} \text{ et } MMRG = K \frac{g}{LC},$$

où  $F$  est un paramètre lié à la fraction du volume de sang dans le tissu  $v$ ,  $g$  est la glycémie, et  $LC$  est une constante qui tient compte du taux de phosphorylation du  $^{18}\text{FDG}$ . Dans notre travail, nous avons employé une valeur  $LC = 1$ .  $t$  représente le temps moyen pour chaque fenêtre du temps. L'équation 9 représente une droite dont la pente est le paramètre  $K$  à calculer. La Figure II.13 montre un exemple de calcul de la pente  $K$  en ajustant une droite sur les cinq dernières données de l'équation 9, ces cinq derniers points correspondent aux cinq derniers cadres de temps, les plus longs et aussi durant lesquels il y a plus d'accumulation du  $^{18}\text{FDG}$  dans les tissus.



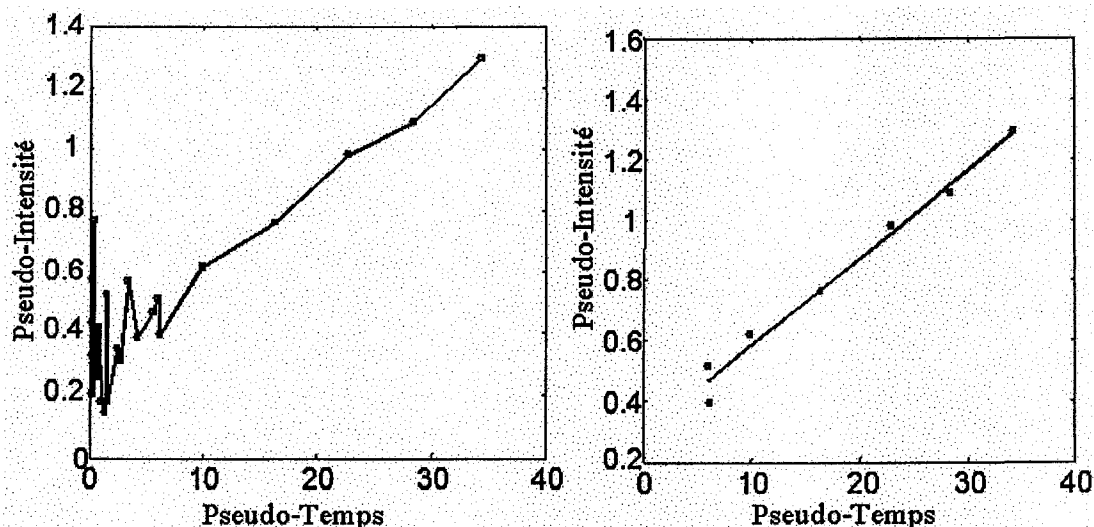


Figure II.13. Méthode de l'analyse graphique (Patlak), permettant le calcul du paramètre  $K$  représentant la pente de la droite. Ici, des exemples pris sur les intensités d'un pixel.

La modélisation cinétique décrite ci-dessus peut s'appliquer sur des régions d'intérêt d'un tissu en prenant la moyenne de la radioactivité de tous ses pixels pour obtenir une courbe moins affectée par le bruit statistique, ou bien elle peut se faire sur chaque pixel séparément. Pour ce faire, il faut que les mesures obéissent à un certain découpage temporel avec des durées spécifiques. Les premières images devraient être mesurées dans des temps courts pour pouvoir observer et mesurer la captation de la radioactivité dans les tissus suite à un bolus. Ensuite, et puisque la radioactivité dans les tissus diminue avec le temps, les dernières images devraient être formées par des durées plus longues.

L'image paramétrique permet de visualiser une image quantitative dans son ensemble. Elle pourrait servir à extraire des valeurs pour certaines régions d'intérêt seulement, contrairement à la modélisation cinétique des régions d'intérêt où la valeur dépend du choix de l'opérateur pour toute l'analyse. Il arrive des fois que des méthodes de modélisation cinétique

fournissent des informations relatives uniquement aux régions d'intérêt identifiées par l'utilisateur. Ceci peut être suffisant dans un certain nombre d'applications. Cependant, il existe des applications pour lesquelles il est très utile de conserver la notion de l'image, par exemple si on souhaite visualiser la perfusion ou le métabolisme du glucose dans tout le myocarde, ou dans tout le cerveau et distribuer cette image entre cliniciens ou entre chercheurs.

L'intérêt des images paramétriques est qu'elles fournissent une image des valeurs d'un paramètre d'intérêt pixel par pixel, sans nécessiter la définition de régions d'intérêt. L'inconvénient est que la qualité des informations présentées par les images paramétriques dépend très fortement du bruit dû à la faible dose de radioactivité injectée ou au temps restreint de la mesure. Cette approche est donc fiable lorsqu'on dispose d'un modèle rapide bien approprié aux données. En revanche, la modélisation basée sur les régions d'intérêts risque de grouper les pixels de structures saines avec les pixels de structures malades.

## **II.7 Théorie des ondelettes**

Depuis son apparition en 1950, la transformée en ondelettes s'est avérée un outil complémentaire à l'analyse de Fourier. Ces deux méthodes forment actuellement une paire incontournable pour le traitement du signal. Le nombre d'applications pour lesquelles la transformée en ondelettes est utilisée ne cesse de croître. On peut citer: le filtrage et la compression d'images, la détection et l'identification d'empreintes digitales, la reconnaissance vocale, et bien d'autres. D'abord exploitée pour des applications physiques précises, la transformée en ondelettes est ensuite devenue une théorie importante chez les mathématiciens qui leur ont donné le formalisme qu'elle possède aujourd'hui.

Cette section est destinée à présenter la notion des ondelettes. Nous commençons d'abord par définir la transformée de Fourier et la transformée de Gabor. Nous rappelons ensuite les limitations de l'analyse de Fourier, puis nous montrons l'intérêt de la décomposition en ondelettes. Nous poursuivrons en définissant les ondelettes continues et les ondelettes discrètes.

### II.7.1 La transformée de Fourier

L'objectif de cette section n'est pas de fournir une description détaillée de la transformée de Fourier et de ses fondements, mais il s'agit plutôt de présenter cette méthode d'analyse et ses limitations afin de pouvoir situer l'intérêt de la transformée en ondelettes.

La transformée de Fourier d'une fonction  $f$  carré intégrable, c'est-à-dire, une fonction ayant une énergie finie, est définie par:

$$\hat{f}(\omega) = \int_{\mathbb{R}} f(x) \exp(-i2\pi\omega x) dx, \quad (11)$$

sa transformée inverse est:

$$f(x) = \int_{\mathbb{R}} \hat{f}(\omega) \exp(i2\pi\omega x) d\omega. \quad (12)$$

On dit que la fonction  $f$  est définie dans le domaine spatial, et sa transformée de Fourier  $\hat{f}$  est définie dans le domaine fréquentiel.

Cette décomposition présente l'avantage d'une écriture utilisant une base de fonctions simples, en l'occurrence des fonctions sinusoïdales, qui ont plusieurs avantages.

Néanmoins, nous pouvons immédiatement constater les limitations suivantes:

- en vertu du principe d'incertitude, un signal ne peut être localisé finement à la fois dans le domaine fréquentiel et dans le domaine spatial. Par exemple, plus un signal est localisé dans l'espace, plus son spectre sera étendu. Le cas extrême d'une telle situation est fourni par l'impulsion de Dirac à l'origine, dont le spectre est la fonction unité constante;
- le calcul de la fonction  $\hat{f}$  exige la connaissance de toutes les valeurs de la fonction  $f$  sur  $\mathbb{R}$ . Ceci n'est bien entendu pas physiquement réalisable pour des signaux observés dans la pratique;
- dans l'analyse de Fourier,  $\hat{f}$  fait disparaître toute l'information des aspects spatiaux et donc le début et la fin du signal ne sont plus localisables;
- la fréquence associée à un signal est inversement proportionnelle à sa période. Donc, si l'on veut obtenir des informations sur un signal de basse fréquence, l'intervalle sur lequel on doit l'observer doit être grand. Inversement, un signal haute fréquence peut être observé sur un intervalle court. Il serait donc intéressant de disposer d'une méthode d'analyse qui puisse prendre en compte la fréquence du signal analysé.

Ces considérations amènent à envisager des méthodes d'analyse de Fourier basées sur des fonctions à fenêtres glissantes, telles que la transformée de Gabor.

## II.7.2 La transformée de Gabor

L'idée de la transformée de Gabor est apparue afin de remédier aux limitations de la transformée de Fourier. La transformée de Gabor consiste à localiser l'analyse en sélectionnant une portion du signal autour d'une position spatiale, d'appliquer l'analyse de Fourier, et de recommencer par la suite pour toutes les positions possibles. Soit  $W(t-b)$  une

fenêtre glissante centrée en 0, alors, la transformée de Gabor d'une fonction  $f$  est définie par la formule suivante (MISITI et al., 2003).

$$Gf(\omega, b) = \int_{\mathbb{R}} f(t)W(t-b)\exp(-2i\pi\omega t)dt \quad \omega, b \in \mathbb{R}. \quad (13)$$

L'ensemble des transformées de Gabor  $Gb$  pour tout  $b$  de  $\mathbb{R}$ , fournit donc une décomposition de la transformée de Fourier  $\hat{f}$ . Le succès de la fonction de Gabor  $Gf$  s'explique par sa localisation optimale dans le plan espace-fréquence, au sens du principe d'incertitude.

Toutefois, l'analyse par des fonctions à fenêtre ne répond pas de manière tout à fait satisfaisante à la dernière remarque concernant l'analyse de Fourier. En effet, la largeur de la fenêtre d'observation est constante, c'est-à-dire la résolution spatiale reste fixe. Elle ne permet donc pas d'adapter l'intervalle d'observation d'un signal à la fréquence de celui-ci.

Cela constitue un inconvénient majeur de la transformée de Gabor particulièrement dans certaines applications du traitement du signal: par exemple, dans le traitement du son, l'attaque d'une note est une phase caractéristique d'un instrument, et c'est une phase brève, riche en signaux hautes fréquences. Nous souhaitons disposer d'un outil d'analyse des signaux et d'image, pour lequel l'intervalle d'analyse soit corrélé avec la fréquence du signal analysé. Ceci nous amène à l'analyse en ondelettes.

### II.7.3 L'idée de la transformée en ondelettes

Afin de combler les lacunes citées auparavant de la transformée de Fourier et de la transformée de Gabor, il fallait chercher un outil permettant une analyse semblable et à la fois capable d'agir sur les différentes gammes de résolution temporelle ou spatiale. C'est dans cette

optique que la transformée en ondelettes est introduite. Les ondelettes, bien localisées en espace et en fréquences, ont été appelées ainsi car elles présentent des oscillations limitées en espace, d'où le nom 'petites ondes'. Il existe deux types de transformées en ondelettes: ondelettes continues et ondelettes discrètes, Il existe aussi plusieurs types d'ondelettes prédéfinies permettant une grande diversité d'analyse. Nous allons présenter dans les sections qui suivent les transformées en ondelettes continues et discrètes, en ayant défini au préalable l'ondelette et ses propriétés, les différents types d'ondelettes seront ensuite présentés.

#### II.7.4 Définition d'une ondelette

L'ondelette est toute fonction  $\psi$  de l'espace des fonctions de carré intégrable  $L^2$  vérifiant la condition d'admissibilité suivante (MISITI et al., 2003):

$$K_\psi = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{|\hat{\psi}(w)|^2}{w} dw < +\infty, \quad (14)$$

où  $\hat{\psi}$  est la transformée de Fourier de  $\psi$ .

Cette condition sur l'ondelette  $\psi$  garantit l'existence de la transformée en ondelettes inverse. Pour vérifier qu'une fonction réelle  $\psi$  est une ondelette, il suffit tout simplement qu'elle remplisse la condition suffisante d'admissibilité suivante (MISITI et al., 2003):

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |x\psi(x)| dx < +\infty \quad \text{et} \quad \int_{-\infty}^{+\infty} \psi(x) dx = 0. \quad (15)$$

On dit qu'une ondelette  $\psi$  admet  $n$  moments nuls, si elle vérifie la condition suivante (MISITI et al., 2003):

$$\int_{-\infty}^{+\infty} x^p \psi(x) dx = 0 \quad \text{avec } p = 0, \dots, n-1. \quad (16)$$

Dans ce cas, l'ondelette  $\psi$  est orthogonale aux polynômes de degré inférieur ou égal à  $n$ . L'ondelette est caractérisée par son nombre d'oscillations qui est contrôlé par le nombre  $n$  de moments, au sens que plus  $n$  est grand, plus  $\psi$  oscille.

À partir de l'ondelette  $\psi$  appelée aussi *ondelette mère*, on définit une famille d'ondelettes associée aux deux paramètres  $a \in \mathbb{R}^{+*}$  et  $b \in \mathbb{R}$  appelés respectivement, *échelle* et *position* comme suit (MISITI et al., 2003):

$$\psi_{a,b}(x) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{x-b}{a}\right). \quad (17)$$

L'échelle  $a$  et la position  $b$  servent respectivement à la dilatation et la translation de la famille d'ondelettes  $\psi_{a,b}$ . La Figure II.14 illustre la dilatation et la translation de l'ondelette dérivée d'une gaussienne (MISITI et al., 2003). Ces deux propriétés permettent aux ondelettes d'être un outil flexible à manipuler en terme du support, c'est-à-dire le domaine où la fonction est définie, contrairement à la transformée de Gabor.

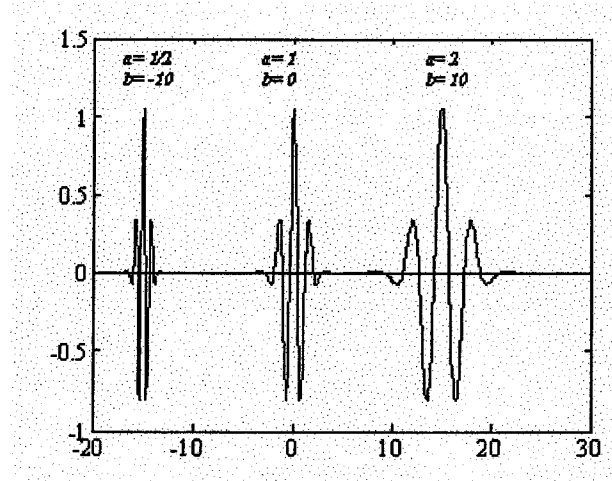


Figure II.14. Illustration de la notion de la translation et la dilatation des ondelettes. L'ondelette mère est représentée au milieu du graphique. L'ondelette à gauche représente l'ondelette mère traduite avec  $b=-15$  et rétrécie avec  $a=1/2$ . L'ondelette à droite représente l'ondelette mère après une translation de  $b=15$  et une dilatation de  $a=2$ .

### II.7.5 Transformée en ondelettes continues

La transformée en ondelettes continues d'un signal  $S$  est définie par la famille des coefficients  $C_S$  suivante:

$$C_S(a, b) = \int_{\mathbb{R}} S(x) \psi_{a,b}(x) dx. \quad (18)$$

Les coefficients  $C_S(a, b)$  sont appelés aussi les coefficients d'analyse par ondelettes continues. La transformée en ondelettes continues admet aussi une transformée inverse si l'ondelette mère répond à la condition d'admissibilité (équation 15). Cette transformée inverse appelée aussi la transformée de reconstruction est définie comme suit:

$$f(x) = \frac{1}{K_\psi} \int_{\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}} C_S(a, b) \psi_{a,b}(x) \frac{da db}{a^2}. \quad (19)$$



$K_\psi$  est une constante commune des intégrales qui dépend du choix de l'ondelette (équation 14).

Le calcul des coefficients  $C_S(a, b)$  permet l'analyse locale de  $S$  par l'ondelette  $\psi$  en fournissant toutes les informations sur l'irrégularité locale de  $S$  autour de la position  $b$  et à l'échelle  $a$ . Cette analyse dépend directement de la forme de l'ondelette mère  $\psi$  et de l'information qu'on désire explorer à partir du signal étudié.

### II.7.6 Transformée en ondelettes discrètes

La transformée en ondelettes discrètes est obtenue en contraignant les paramètres  $a$  et  $b$  à prendre des valeurs dans un sous-ensemble discret de  $\mathbb{R}$ . La forme la plus courante de cette discrétisation, utilise des ensembles de paramètres  $a$  et  $b$  définis par:

$$a = 2^j \text{ et } b = k2^j = ka \text{ pour } (j, k) \in \mathbb{N}^2. \quad (20)$$

Dans ce cas, la famille des ondelettes discrètes est alors donnée par:

$$\psi_{j,k}(x) = \frac{1}{\sqrt{2^j}} \psi(2^{-j}x - k). \quad (21)$$

Par conséquent, la transformée en ondelettes discrètes d'un signal  $S$  est décrite par les coefficients d'ondelettes suivants:

$$d_{j,k}(x) = \int_{\mathbb{R}} S(x) \psi_{j,k}(x) dx. \quad (22)$$

Alors, en utilisant les coefficients  $d_{j,k}$  le signal  $S$  peut s'écrire:

$$S(x) = \sum_{j \in \mathbb{N}} \sum_{k \in \mathbb{N}} d_{j,k} \psi_{j,k}(x). \quad (23)$$

### II.7.7 L'analyse multirésolution

Une analyse multirésolution de l'espace des signaux d'énergie finie  $L^2(\mathbb{R})$  est une suite de sous-espaces fermés  $\{V_j\}_{j \in \mathbb{Z}}$  vérifiant (MISITI et al., 2003):

$$\dots \subset V_1 \subset V_0 \subset V_{-1} \subset \dots \subset V_{-p} \subset \dots \subset L^2, \quad (24a)$$

$$\overline{\bigcup_{j \in \mathbb{Z}} V_j} = L^2 \text{ et } \bigcap_{j \in \mathbb{Z}} V_j = \{0\}. \quad (24b)$$

Les sous-espaces  $\{V_j\}_{j \in \mathbb{Z}}$ , sont tous définis à partir de l'espace de départ  $V_0$  dans lequel le signal étudié est défini. Les  $\{V_j\}_{j \in \mathbb{Z}}$  représentent les sous-espaces contractés de  $V_0$  pour ( $j < 0$ ) et les sous-espaces dilatés pour ( $j > 0$ ). Il existe une fonction  $\phi$  appelée la fonction d'échelle dont les translatés  $\{\phi(x-k)\}_{k \in \mathbb{Z}}$  forment une base orthonormée de  $V_0$ , c'est-à-dire:  $\int_{-\infty}^{+\infty} \phi(x) \cdot \phi(x-k) dx = \delta(k)$ . Par conséquent, les espaces  $\{V_j\}_{j \in \mathbb{Z}}$  sont engendrés par une famille de fonctions d'échelles  $\{\phi_{j,k}\}_{j,k \in \mathbb{Z}}$  définies comme suit:

$$\phi_{j,k}(x) = \frac{1}{\sqrt{2^j}} \phi(2^{-j} x - k), \quad (25)$$

tandis que les ondelettes  $\{\psi_{j,k}\}_{j,k \in \mathbb{Z}}$  engendrent les espaces complémentaires à  $\{V_j\}_{j \in \mathbb{Z}}$  notés par  $\{W_j\}_{j \in \mathbb{Z}}$ . Les deux espaces  $\{V_j\}_{j \in \mathbb{Z}}$  et  $\{W_j\}_{j \in \mathbb{Z}}$  sont reliés par la relation suivante:

$$V_{j-1} = V_j \oplus W_j, \text{ pour tout } j \text{ dans } \mathbb{Z}, \quad (26)$$

avec  $\oplus$  note la somme directe entre  $V_j$  et  $W_j$ .

En pratique, les espaces  $\{V_j\}_{j \in \mathbb{Z}}$  et  $\{W_j\}_{j \in \mathbb{Z}}$  représentent respectivement les espaces d'approximation et de détail de l'espace  $V_0$  pour la résolution  $2^j$ .

Dans ce contexte, pour  $j \in \mathbb{Z}$  fixé, l'espace  $W_j$  est défini comme le complémentaire orthogonal de  $V_j$  dans  $V_{j-1}$  (équation 26). Pour un signal donné  $S$ , on peut définir respectivement les coefficients d'approximation et de détail  $A_j$  et  $D_j$  par:

$$A_j(x) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} a_{j,k} \phi_{j,k}(x) \text{ et } D_j(x) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} d_{j,k} \psi_{j,k}(x) \quad (27)$$

$$\text{avec } a_{j,k}(x) = \int_{\mathbb{R}} S(x) \phi_{j,k}(x) dx \text{ et } d_{j,k}(x) = \int_{\mathbb{R}} S(x) \psi_{j,k}(x) dx$$

En général, le signal  $S$  peut être décomposé en fonction de  $D_j$  et  $A_j$  comme suit:

$$S(x) = A_J + \sum_{j=-\infty}^J D_j \text{ avec } J \text{ représentant le nombre de décompositions.}$$

Finalement, l'algorithme de multirésolution consiste alors à décomposer le signal original en une somme de signaux de différents niveaux de résolutions.

### II.7.8 Filtres des ondelettes

Il est intéressant pour des fins d'implémentation des algorithmes du calcul, de définir des filtres qui seront utilisés dans la décomposition multirésolution plutôt que manipuler les fonctions d'échelle  $\phi$  et d'ondelette  $\psi$ .

La fonction d'échelle  $\phi$  et son ondelette associée  $\psi$ , sont reliées par la relation suivante (MISITI et al., 2003):

$$\psi(x) = 2 \int_{-\infty}^{+\infty} (-1)^n l(1-n) \phi(2x-n) dx, \quad (28)$$

avec 
$$l(n) = \frac{1}{\sqrt{2}} \int_{-\infty}^{+\infty} \phi\left(\frac{x}{2}\right) \phi(x-n) dx, \quad (29)$$

$l$  est considéré comme un filtre passe-bas tel que sa transformée de Fourier notée  $\hat{l}$ , doit satisfaire les deux conditions suivantes:

$$\begin{aligned} |\hat{l}(0)| &= 1 \\ \text{et} \\ |\hat{l}(\omega)|^2 + |\hat{l}(\omega + \pi)|^2 &= 1 \end{aligned} \quad (30)$$

Le filtre passe-haut  $h$  associé à l'ondelette  $\psi$  est déduit par la relation suivante:

$$h(n) = (-1)^{1-n} l(1-n). \quad (31)$$

En utilisant les deux filtres  $l$  et  $h$ , la décomposition d'un signal  $S$  est calculée comme suit:

$$S(x) = \sum_{i \in \mathbb{Z}} \sum_{j \in \mathbb{Z}} a_{i,j} \phi_{i,j}(x) + \sum_{i \in \mathbb{Z}} \sum_{j \in \mathbb{Z}} d_{i,j} \psi_{i,j}(x), \quad (32)$$

avec

$$\begin{aligned} a_{i,j} &= \sum_{n \in \mathbb{Z}} l_{2,j-n} a_{i-1,n} \\ d_{i,j} &= \sum_{n \in \mathbb{Z}} h_{2,j-n} a_{i-1,n} \end{aligned} \quad (33)$$

La Figure II.15 illustre les étapes de la décomposition d'un signal  $S$  par l'algorithme de multirésolution. Le signal  $S$  est convolué aux filtres passe-bas  $l$  et passe-haut  $h$  suivi d'une décimation pour calculer les deux coefficients d'approximation et de détail niveau 1 respectivement  $A_1$  et  $D_1$ . Pour la décomposition niveau 2 la même procédure est appliquée au signal d'approximation  $A_1$  pour calculer respectivement deux coefficients d'approximation  $A_2$  et de détail  $D_2$  niveau 2. Notons que les données représentant le signal original sont groupées dans les coefficients d'approximation, par contre les coefficients de détail ne contiennent habituellement que du bruit. Dans ce cas, on dit que les coefficients d'approximation et de détail sont représentés dans le domaine des ondelettes. Une fois les données traitées dans le domaine des ondelettes, il est nécessaire de faire le chemin inverse de l'algorithme de décomposition pour transférer les données dans le domaine spatial. Il s'agit de l'algorithme de reconstruction dont les filtres sont définis comme suit:

$$\tilde{l}(n) = l(-n) \text{ et } \tilde{h}(n) = h(-n). \quad (34)$$

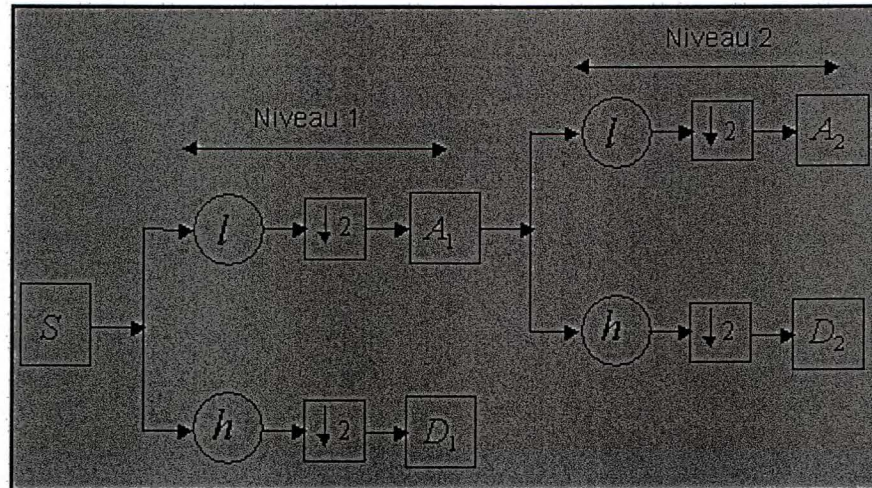


Figure II.15. Représentation de l'algorithme de multirésolution d'un signal  $S$ . Le signal  $S$  est décomposé en des matrices de plus petites dimensions  $A_1$  (approximation) et  $D_1$  (détail) avec les filtres  $l$  et  $h$  respectivement.  $A_1$  est aussi décomposée ici en  $A_2$  et  $D_2$  avec les mêmes filtres  $l$  et  $h$ . Le symbole  $\downarrow 2$  désigne l'opération de la décimation  $Y = \text{dec}(X)$ , c'est-à-dire que  $Y(n) = X(2n)$ .

L'analyse multirésolution pour les images 2D consiste à appliquer sur les lignes de l'image originale un filtre passe-bas  $l$ , associé à la fonction d'échelle  $\phi$ , et un filtre passe-haut  $h$ , associé à la fonction des ondelettes  $\psi$ , générant par la suite deux nouvelles images. Ces dernières images vont être décomposées avec les mêmes filtres passe-bas et passe-haut respectivement sur les colonnes pour produire des coefficients d'approximations et de détails selon trois orientations, horizontale, verticale et diagonale.

### II.7.9 Choix de l'ondelette

Le choix de l'ondelette adaptée n'est pas aisé. Il convient de bien cerner d'abord le problème à étudier et d'identifier le type de transformée à utiliser (continue ou discrète). En analyse d'image, il est souvent utile d'avoir des informations concernant des structures des différentes tailles. L'utilisation de la transformée en ondelettes continues est alors conseillée.

Pour la compression et le filtrage des images et des signaux, on utilise habituellement l'analyse multirésolution avec des filtres générés à partir des ondelettes orthogonales. Pour détecter les frontières, on préfère l'utilisation des ondelettes symétriques.

On voit donc qu'on ne peut pas parler d'une ondelette idéale adaptée à tous les cas. A chaque cas particulier correspond une ondelette particulière adaptée.

### II.7.10 Construction d'une nouvelle ondelette

Faute de ne pas trouver une ondelette convenable pour certaines applications parmi celles prédéfinies dans la littérature. Il est alors intéressant de construire une nouvelle ondelette plus adaptée au problème envisagé. Partant d'une fonction  $f$  qui décrit l'information à explorer. On peut reconstruire une ondelette approximative à  $f$  qui sera utilisée dans l'analyse continue en ondelette (MISITI et al., 2003).

Soit  $f$  une fonction définie sur un intervalle  $[a,b]$  comme suit:

$$f(x_k) = y_k \text{ et } a \leq x_k \leq b \text{ avec } k = 1, \dots, K. \quad (35)$$

Soit  $F = \{\rho_i\}_{i=1}^N$ , une famille libre de  $L^2(a,b)$ .

On veut construire une ondelette d'approximation  $\psi$  à la fonction  $f$  au sens des moindres carrés. L'ondelette  $\psi$  est définie comme une combinaison linéaire finie sous la forme:

$$\psi = \sum_{i=1}^N \alpha_i \rho_i. \quad (36)$$

Pour calculer  $\psi$ , il suffit de trouver les valeurs  $\alpha = \{\alpha_i\}_{i=1}^N$ .

En utilisant la minimisation au sens des moindres carrés, les valeurs  $\{\alpha_i\}_{i=1}^N$  sont obtenues en résolvant le système linéaire suivant:

$$\begin{pmatrix} G & M' \\ M & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \alpha \\ \lambda \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} B \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (37)$$

avec  $\lambda$  le multiplicateur de Lagrange et  $G$ ,  $M$ , et  $B$  sont comme suit:

$G$  est une matrice de Gram de dimension  $(N \times N)$  définie par:  $G_{ij} = \sum_{k=1}^K \rho_i(x_k) \rho_j(x_k)$ ,

$M$  est une matrice des contraintes de dimension  $(1 \times N)$  définie par  $M_i = \int_a^b \rho_i(x) dx$ ,

et  $B$  est un vecteur de dimension  $(N \times 1)$  définie par  $B_i = \sum_{k=1}^K y_k \rho_i(x_k)$ .

Cette ondelette est utilisée pour la transformée des ondelettes continues.

Dans le cas de la transformée des ondelettes discrètes, cette ondelette pourrait être utilisée pour déduire les filtres passe-bas  $l$  et passe-haut  $h$  selon les équations (28, 29 et 31).



## Chapitre III. RÉSULTATS

Les résultats de recherches et les méthodes d'analyses explorées dans ce travail, sont exposés sous forme de trois articles. Le premier article consiste à calculer le métabolisme du glucose dans le myocarde à partir des images TEP avec le  $^{18}\text{FDG}$  en utilisant la technique des ondelettes. La deuxième partie de ce travail consiste à appliquer la modélisation cinétique directement sur les sinogrammes TEP en utilisant la méthode des ondelettes afin de quantifier les valeurs du métabolisme du glucose dans le myocarde. La troisième partie porte sur la correction de l'effet du volume partiel dans les images TEP à l'aide des ondelettes continues.

**III.1L. Arhjoul, M. Bentourkia. Study of Myocardial Glucose Metabolism in Rats with PET using Wavelet Analysis Techniques. Comp. Med. Imag. Graph. 29:357-365, 2005.**

J'ai rédigé ce manuscrit sous les recommandations et la supervision de mon directeur de recherche. En résumé, ce travail consistait en l'utilisation de l'analyse par ondelettes pour filtrer et compresser les mesures dynamiques du  $^{18}\text{FDG}$  avec la TEP dans des études cardiaques chez le rat. La modélisation cinétique au niveau des pixels est souvent hasardeuse du fait de la sensibilité des modèles cinétiques au bruit statistique et la non discrimination entre pixels utiles et pixels bruités dans les images. De plus, elle est longue à calculer vu le nombre de pixels formant les images dynamiques. Le recours à l'analyse par ondelettes permet d'isoler les pixels constitués de bruit, et aussi elle permet le regroupement ou la compression des intensités des pixels ce qui augmente la précision du modèle cinétique. Le fait d'appliquer la modélisation cinétique sur la matrice réduite de moitié ou même plus, qui est la matrice des approximations dans le domaine des ondelettes, contribue à un traitement rapide des mesures. Cet article traite donc des images de rats mesurées pour le cœur où une comparaison entre une modélisation cinétique usuelle au niveau des pixels et celle par ondelettes montre le gain en temps et en précision des valeurs du métabolisme du glucose, avec une réduction de la variation des paramètres cinétiques entre les sujets, à l'avantage de la technique des ondelettes.

# **STUDY OF MYOCARDIAL GLUCOSE METABOLISM IN RATS WITH PET USING WAVELET ANALYSIS TECHNIQUES**

Lahcen Arhjoul and M'hamed Bentourkia

**Abstract:** Parametric images are attractive in PET imaging since they provide a global view of the imaged tissue including healthy and diseased structures. However these images are hampered by the noise due to the limited injected dose of the tracer. In this work we compare myocardial metabolic rates of glucose (MMRG) in rats obtained in the spatial and in the wavelet domains with the usual graphical method. The images were decomposed in the wavelet domain and all correlated pixels in approximations and details images were considered. Mean MMRG obtained from regions-of-interest drawn on parametric images in both methods showed values 15% higher while the variance was about 18% lower in the wavelet images. In conclusion, the wavelet filtering process allowed to enhance the image quality and to reduce the variance in the parametric images while preserving the spatial resolution.

**Key words:** Positron emission tomography; Kinetic modeling; Glucose metabolism; Cardiology; FDG; Image Analysis; Wavelets; Micropet; Small animal; rat.

## 1. INTRODUCTION

In positron emission tomography imaging (PET), the measured dynamic images can be modeled to extract the physiological parameters either through regions-of-interest (ROI) drawing or on the pixel basis. The former method has the disadvantage to group pixels of normal and diseased structures indistinctly while for the latter the time course of the single pixel is corrupted by noise. Several methods have been proposed to enhance the convergence and the speed of the fitting algorithms such as the pre-processing of the images. Other methods have been designed to approximate the original model aiming to simplify parametric image calculation, e.g. the autoradiographic [1] and the graphical analysis (Patlak) [2] methods for data acquired with PET and fluorodeoxyglucose (FDG). In this work we report the use of the wavelets in the assessment of parametric images from FDG-PET data.

The wavelet analysis technique was recently introduced in medical imaging for many purposes. It is relevant especially in data filtering and compression. For noise removal, signal filtering is usually processed in the frequency domain using Fourier transforms. The Fourier transforms operate in the time-frequency spaces while the wavelets operate in the time-scale spaces. Similarly to the Fourier transforms, the wavelets have been used in tomographic image reconstruction [3-6], in noise filtering [7-11], in image segmentation [12-16], and in image compression [8, 14, 17]. These are some useful references extended to fields other than medical imaging. The most relevant references to the present work are however the papers published by Turkheimer et al. [18-20], Brett et al. [21] and Cselenyi et al. [22]. Both Turkheimer et al. and Cselenyi et al. applied the wavelets in brain studies in seek to get parametric images from PET data. Turkheimer et al. [20] showed in a study of receptors that PET-brain images can be obtained with reduced

noise using James-Stein wavelet filters. Cselenyi et al. [22] also applied the wavelets for PET-brain neuroreceptor studies and used the Battle-Lemarie filters [23, 24], and found that a 3D mask to a brain structure used in the wavelet domain yields to a better parametric image.

In the present work, PET cardiac data were measured in rats with FDG and parametric images were obtained using the graphical method [2] in the usual procedure and in the wavelet space. In the wavelet space, the whole coefficients in the approximation matrix were included in the analysis, while only the correlated details coefficients to those in the approximation were considered, which considerably enhances the quality of the parametric image.

## 2. THEORY

### A. Wavelets

*1) Multiresolution analysis:* The theory of wavelet transform and its application to multiresolution signal decomposition has been thoroughly developed and well documented over the past decade [25]. We give below the essence of the wavelet theory and we describe in particular the use of the wavelets in the present work.

Suppose  $V_i$ , with  $i \in \mathbb{Z}$ , represents the subspaces forming the set of all possible approximations of functions in the space of measurable and square-integrable vectors  $L^2(\mathcal{H})$ . At a resolution  $i$ , there exists a unique pair of functions: the mother wavelet  $\psi$  and the scaling function  $\phi$ . Both of these functions generate wavelets  $\psi_{i,j}$  and scaling functions  $\phi_{i,j}$  by dilations and translations such that:

$$\begin{aligned}\psi_{i,j}(x) &= 2^{-i/2} \psi(2^{-i}x - j) \\ \phi_{i,j}(x) &= 2^{-i/2} \phi(2^{-i}x - j)\end{aligned}\quad (1)$$

for each  $i \in \mathbb{Z}$ ,  $2^i$  being the resolution, and for each translation  $j \in \mathbb{Z}$ .

The multiresolution analysis consists in applying to the original image (or function) a low-pass filter  $l$ , associated with the scale function  $\phi$ , and a high-pass filter  $h$ , associated with the wavelet function  $\psi$ , leading to four new images representing the low frequencies (approximation image) and the high frequencies (horizontal, vertical and diagonal images). The resulting low frequency image can also be subsequently decomposed with the same low-pass and high-pass filters to produce four images, and so forth. At each level of decomposition, the first image is called the approximation image and the others are called the details images. An image can be thus decomposed into a multitude of images corresponding to different frequency bands.

**2) Battle-Lemarie filters:** For the Battle-Lemarie wavelet, the analytical expression of the Fourier transform of the scale function was designed by Battle and Lemarie [23, 24]:

$$\hat{\phi}(\omega) = \frac{\exp(-i\varepsilon\omega)}{\omega^{m+1} \sqrt{S_{2m+2}(\omega)}}, \quad (2a)$$

with: 
$$S_n(\omega) = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \frac{1}{(\omega + 2k\pi)^n},$$

and the wavelet function  $\hat{\psi}$  is deduced from the scale function  $\hat{\phi}$ , note that the hat above the letters accounts for the Fourier transform:

$$\hat{\psi}(\omega) = \frac{\exp(-i\varepsilon\omega/2)}{\omega^{m+1}} \sqrt{\frac{S_{2m+2}(\frac{\omega}{2} + \pi)}{S_{2m+2}(\omega)S_{2m+2}(\frac{\omega}{2})}}. \quad (2b)$$

The Fourier transform of the quadrature mirror filters (QMF) is given by:

$$\hat{l}(\omega) = \exp\left(\frac{-i\varepsilon\omega}{2}\right) \sqrt{\frac{S_{2m+2}(\omega)}{2^{2m+1}S_{2m+2}(\omega)}}, \quad (3a)$$

with  $\varepsilon = 0$  if  $m$  is odd, and  $\varepsilon = 1$  if  $m$  is even.

The filter  $h$  is the modulated version of  $l$  and is given by:

$$h(k) = (-1)^k l(1-k). \quad (3b)$$

By the multiresolution method, a function  $f(x)$  of  $L^2(\mathcal{H})$  can be described as:

$$f(x) = \sum_{i \in \mathbb{Z}} \sum_{j \in \mathbb{Z}} a_{i,j} \phi_{i,j}(x) + \sum_{i \in \mathbb{Z}} \sum_{j \in \mathbb{Z}} d_{i,j} \psi_{i,j}(x). \quad (4)$$

The estimation of the coefficients  $a_{i,j}$  and  $d_{i,j}$  is carried out through an iterative decomposition algorithm [25]:

$$\begin{aligned} a_{i,j} &= \sum_{k \in \mathbb{Z}} l_{2j-k} a_{i-1,k} \\ d_{i,j} &= \sum_{k \in \mathbb{Z}} h_{2j-k} a_{i-1,k} \end{aligned} \quad (5)$$

The filters used to process the images in the present work were those of Battle-Lemarie of length 22 as given in Table 1 [23, 24].

### ***B. Kinetic modeling***

The compartment FDG-model used in this study was described in [2]. The goal of the study is to measure the rate of glucose metabolism in tissue through the assessment of the rate constants  $k_i$  according to the compartmental model as depicted in Fig. 1 [26]. Generally the measurement of FDG in blood and the emission from the tissue is made over a period of time subdivided in frames, which allows to get the plasma time-activity curve (pTAC) or input function, and the tissue time-activity curve (tTAC), respectively.

The differential equations associated with the model of Fig. 1 are given by:

$$\begin{aligned}
\frac{dC_f(t)}{dt} &= K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_f(t) + k_4 C_m(t) \\
\frac{dC_m(t)}{dt} &= k_3 C_f(t) - k_4 C_m(t) \\
C_{PET}(t) &= C_f(t) + C_m(t) + \nu C_p(t)
\end{aligned} \tag{6}$$

where  $\nu$  is tissue blood volume. Knowing the PET data (tTAC) and the tracer radioactivity in blood (pTAC), the model can be numerically solved to give the values for the rate constants  $k_i$  and  $\nu$ .

The graphical method [2] was originally developed to address the relatively simple case where the FDG radiotracer is irreversibly trapped in tissue after being phosphorylated, i.e.  $k_4 = 0$ . Instead of solving the differential equations to extract the individual values of the rate constants (6), the graphical method leads to estimate the slope of the rearranged data.

By zeroing the rate constant  $k_4$ , (6) leads to the graphical approximation [2]:

$$\begin{aligned}
C_{PET}(t) &= K \int_0^t C_p(s) ds + F C_p(t), \\
\frac{C_{PET}(t)}{C_p(t)} &= K \left[ \frac{\int_0^t C_p(s) ds}{C_p(t)} \right] + F,
\end{aligned} \tag{7}$$

with:

$$K = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \text{ and } MMRG = K \frac{g}{LC}, \tag{8}$$

where  $C_{PET}$  and  $C_p$  are the measured counts in tissue with PET and in the plasma, i.e. tTAC and pTAC respectively.  $F$  is related to the fraction of blood volume in tissue.  $g$  is the glycemia, i.e. the concentration of glucose in blood and  $LC$  is the so-called lumped constant that accounts for the relative rates of FDG and glucose in their transport and



phosphorylation. The time  $t$  represents the mean scan time of each frame. Only the last frames of the data are used to estimate the slope  $K$ .

### 3. MATERIALS AND METHODS

#### *A. PET Measurements*

The PET scans were acquired with the Sherbrooke small animal PET scanner [27] in list mode. 8 rats, anesthetized with isoflurane, were injected a bolus of approximately 5 mCi of FDG and were scanned during 30 min. The data were decomposed in 26 frames of 1 x 30 sec; 12 x 5 sec; 8 x 30 sec and 5 x 300 sec. The input curve was extracted by means of an ROI drawn on the left ventricle blood pool in the last frame image.

#### *B. Data analysis*

The PET images of the rats were first thresholded on the last frame image to isolate the image of the myocardium. The myocardial metabolic rates of glucose (MMRG) were calculated with the graphical method on the pixel by pixel basis from the dynamic image sequence to lead to a parametric image of MMRG. This method was called in this work the usual method as to be compared to the wavelet method.

In the wavelet method, the same thresholded image was used and decomposed in one approximation image and six details images with the Battle-Lemarie filters and two levels (Figs. 2 and 3). The approximation images represent in fact the signal and the details images represent a mixture of signal and noise. This decomposition was independently made on each image of the dynamic image series (Fig. 3). The whole pixels in the approximation images were considered in the graphical method using the same input

function as for the usual method. However, for the details images, only those pixels who had a temporal behavior correlated to those in the approximations images were considered. Once MMRG was calculated in the wavelet space, the parametric image of MMRG was obtained by reverse filtering from the wavelet to the spatial domain. These parametric images were compared to those obtained by applying the graphical method directly in the spatial domain (usual method) using the same image thresholds.

For a quantitative comparison between the two procedures, four ROIs; anterior, inferior, lateral and septum were drawn on the myocardium in the last frame of the measured image then they were copied onto the usual and wavelet parametric images. MMRG mean and standard deviation values obtained in the eight rats of the study were compared. In order to study the effects of image noise and spatial resolution on the kinetic parameters, the images were reconstructed with the algorithm of the filtered back projection. The FBP images were processed without noise filtering (ramp filter alone), and these images served for both the usual parametric images and for the wavelet parametric images. To extend the comparison to filtered reconstructed images, the images were also reconstructed with FBP filtered with a butterworth filter of order 2 and frequency cut of 0.75, and with the maximum likelihood expectation maximization (MLEM) [28] with 10 iterations. The spatial resolution at the center of the scanner field of view is 2.1 mm [27]. For the images reported in this work and depending on the position of the rat in the field of view, the spatial resolution can be thought less than 2.4 mm.

#### **4. RESULTS**

Fig. 4 shows the last frame of an image reconstructed in 300 sec with non-filtered FBP. The myocardium shows a good contrast as the FDG uptake mainly concentrates in

this tissue. The scale of the side bar is in units of counts/pix/sec. Figs. 5a and 5b depict the wavelet approximation images for the first and second level, respectively. The graphical analysis was applied on the pixels in the image of Fig. 5b and also on the selected pixels in all the details images (not shown).

For comparison, the parametric images in Figs. 6a-c were obtained in one rat with the usual technique, i.e non-filtered FBP (Fig. 6a) and filtered FBP (Fig. 6b), and with the wavelet technique (Fig. 6c). The side bar is in units of micromoles/100g/min. The images were previously thresholded to only consider the uptake in tissue for the kinetic modeling. On these images the myocardium is well defined and some structures are also present, especially around the descending aorta (spot below the myocardium in the images). The mean and the standard deviation of the MMRG values obtained in the eight rats and for each myocardial segment are displayed in Fig. 7a. These values were extracted from four types of parametric images: from non-filtered FBP and filtered FBP reconstructed images, from non-filtered FBP followed with the wavelet technique and from images reconstructed with MLEM 10 iterations. The half of the standard deviation over the eight rats appears as the thin lines above the bars of the diagram. The high values in the non-filtered FBP are due to the acceptance of the data at high frequency, and the same effect can be seen in the higher values for the standard deviation above the bars of the diagram (noisy data). On the contrary, the filtered FBP data shows lower values for the mean and the standard deviations. The wavelet technique, however, presents intermediate estimates for the mean MMRG values and the lowest values for the standard deviation. It presents also the most comparable values for the four segments:  $7.47 \pm 0.4$  micromoles/100g/min versus  $8.35 \pm 0.69$  for non-filtered FBP;  $6.49 \pm 0.55$  for filtered FBP and  $7.62 \pm 0.63$  for MLEM. With respect to the filtered FBP, the wavelet filtering produced MMRG values 15% higher.

Finally, the high values in the MLEM technique are due to the fact that the MLEM image reconstruction provides clean images in the background and the radioactivity is concentrated in the hot regions. This effect was assessed by drawing ROI around the whole heart including the blood pool for the three image reconstruction techniques (same ROI copied on the three intensity images), and the ratios were obtained as follows: the total counts in the ROI from the non-filtered and filtered image were respectively found to be 94% and 92% of those from MLEM with 10 iterations. Note that the three images have the same total counts. The same effect is also depicted in Fig. 7b where the time-activity curves of the anterior segment are displayed. Fig. 8 depicts the boxplot of the standard deviation values for the 4 ROIs in the 8 rats as assessed with the analysis of variance (ANOVA). This plot was made of the standard deviations obtained in each single ROI (standard deviation of the pixels within an ROI), forming 4 segments times 8 rats for each of the three techniques. The wavelet technique is shown to have the lowest noise in the data ( $p < 0.05$ ).

The parametric image in Fig. 6c appears smooth in comparison to that in Fig. 6a, however, the spatial resolution, as assessed with the full width at half maximum (FWHM) in two walls of the myocardium of the 8 rats from the profiles through the left ventricle, shows no loss in the definition of the myocardial walls and the chamber (Fig. 9). To assess the FWHM, the profile in each myocardial wall was fitted with a gaussian function. The FWHM calculated from the wavelet technique was found to be statistically not different from that obtained with the non-filtered FBP ( $p = 0.77$ ), while that obtained with filtered FBP was found to be different from both the non-filtered FBP and the wavelet techniques (respectively  $p = 0.02$  and  $p = 0.0078$ ).

## 5. DISCUSSION

In PET imaging the noise is always present in the images which makes difficult the application of the kinetic modeling on the pixel basis especially for tracers of low uptake in tissue, for isotopes of short half-life and for low density receptor studies. The wavelet technique allows to isolate typical signals, however, it needs appropriate filters. In the present work the Battle-Lemarie filters were observed to give significantly accurate kinetic parameters relative to the commonly used method in the spatial domain. Application of the wavelet analysis in the calculation of parametric images is desirable since it reduces the variation intra and inter-subjects thus allowing the production of a database or more accurate staging of a disease.

The dynamic PET data are generally acquired in a sequence of time frames to allow the measurement of the temporal behavior of the tracer in tissue or the response of a tissue to an impulse. The data collected in each frame differ in statistics upon the frame duration, the duration of the tracer injection, the tracer half-life in addition to the spatial distribution of the radiotracer in the body under study. If the injection is in a form of a bolus as is the case for FDG in this work, the radiotracer appears in the blood stream at early frames, then the uptake of the tracer is mainly located in the myocardium at later frames. Application of the wavelet technique to isolate the signal as a function of position in the images, i.e. on the pixel basis, seems not appropriate since the pixels defining the myocardium have normally low intensity in early frames if they are not totally discriminated and rejected in the wavelet approximations. This could hamper the shape of the time-activity curve of tissue in the wavelet domain. However, the signal in the approximation and details images was treated as a function of its temporal behavior. The dynamic pixels, from the details images, correlated to the pixels in the approximation dynamic images were included in the

formation of the parametric images. This correlation was assessed with the correlation coefficient of the time course for each pixel and formed a second thresholding process.

Image filtering either during the reconstruction process or post reconstruction is always subjective. There is always a trade-off between the loss in the spatial resolution and the reduction of the noise. The consequence of these effects is more pronounced in the kinetic parameter estimates and can be thought in two folds. First, the data smoothing lowers the counts in an ROI, and second, the smoothing provokes more spillover from a region to its neighbors such as from the myocardial chamber to tissue and vice-versa. The results in Figs. 7a and b for the filtered FBP are a direct effect of the smoothing where the mean values are the lowest, and the spatial resolution is also reduced (Fig. 9). There are several filters used in PET data smoothing which need to be appropriately adapted by choosing the filter parameters especially the cutoff frequency. On the other hand, the wavelet filtering appears to be more adequate and could be automatically implemented since it depends on the signal intensity rather than on the frequency. In this work, the wavelet technique has shown prominent advantages. 1) The mean MMRG values are between those of the non-filtered and filtered FBP which are considered as the gold standard (Fig. 7a); 2) the variation in the ROIs is the lowest (Fig. 8); 3) the spatial resolution is preserved (Fig. 9); 4) the average value over the 4 myocardial segments has the lowest variation ( $7.47 \pm 0.4$  micromoles/100g/min versus  $8.35 \pm 0.69$  for non-filtered FBP;  $6.49 \pm 0.55$  for filtered FBP and  $7.62 \pm 0.63$  for MLEM, Fig. 7a). Since the spatial resolution is preserved in the wavelet procedure, the effect of spillover is reduced and the kinetic parameter values are more accurate. The accuracy is also due to the fact of grouping pixels amplitude providing low-noise time-activity curves since the wavelet matrices are reduced from the usual image of  $128 \times 128$  to a grid of  $47 \times 47$ . Note that the computing time of the kinetic analysis is

reduced accordingly. Finally, we mention another consequently advantage of interest. The fact to get reduced variations between subjects or between the myocardial segments within the same subject allows to observe the effect of a disease or the effect of a pharmacological compound, or to build a useful database.

Table 1. Battle-Lemarie filters of length 22.

	<i>low</i>	<i>high</i>
1	0.0002	-0.0001
2	0.0005	-0.0002
3	-0.0009	0.0005
4	-0.0022	0.0009
5	0.0039	-0.0022
6	0.0100	-0.0039
7	-0.0170	0.0100
8	-0.0519	0.0170
9	0.0691	-0.0519
10	0.3973	-0.0691
11	-0.8176	0.3973
12	0.3973	0.8176
13	0.0691	0.3973
14	-0.0519	-0.0691
15	-0.0170	-0.0519
16	0.0100	0.0170
17	0.0039	0.0100
18	-0.0022	-0.0039
19	-0.0009	-0.0022
20	0.0005	0.0009
21	0.0002	0.0005
22	-0.0001	-0.0002



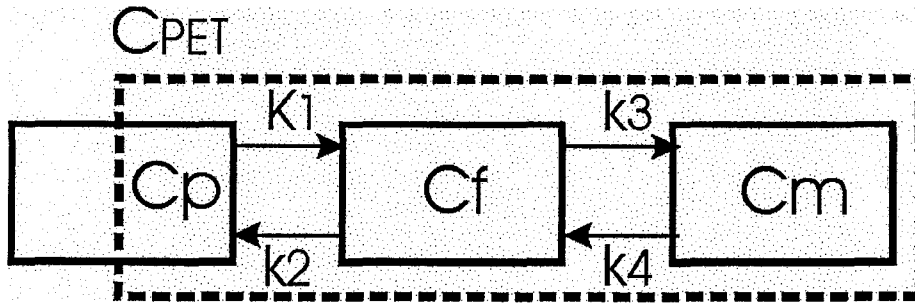


Fig. 1. Compartment model to describe the behavior of FDG in tissue. The parameters  $K_1$  and  $k_2$  are associated with the exchange of molecules between the plasma and the free ligand compartment, while  $k_3$  refers to the phosphorylation of FDG and  $k_4$  refers to the recombination back to FDG.

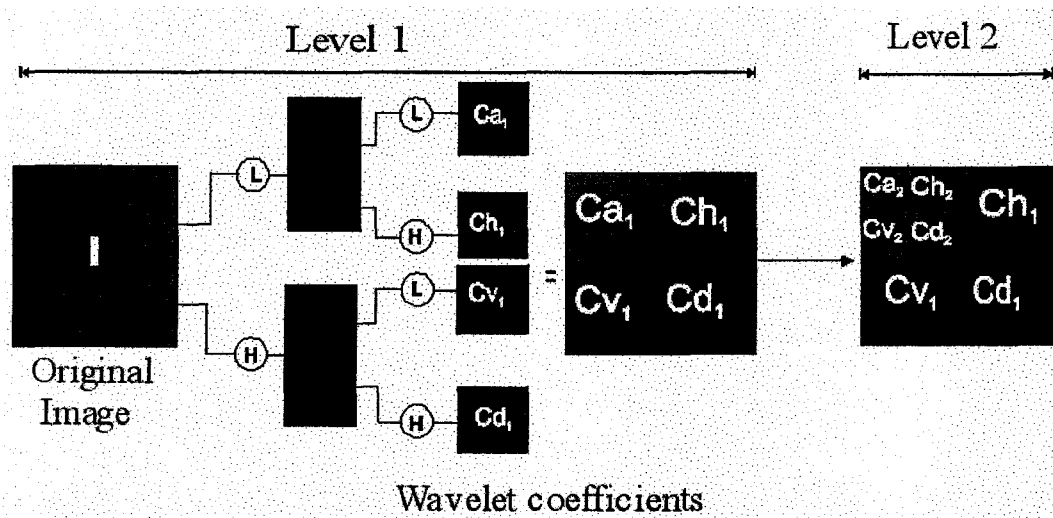


Fig. 2. Diagram illustrating the different steps of image decomposition with the wavelets. The original image is first filtered with low (l) and high (h) pass filters followed with decimations to give coefficients for approximations ( $Ca$ ), horizontal details ( $Ch$ ), vertical details ( $Cv$ ) and diagonal details ( $Cd$ ). The same scheme is repeated for level 2.

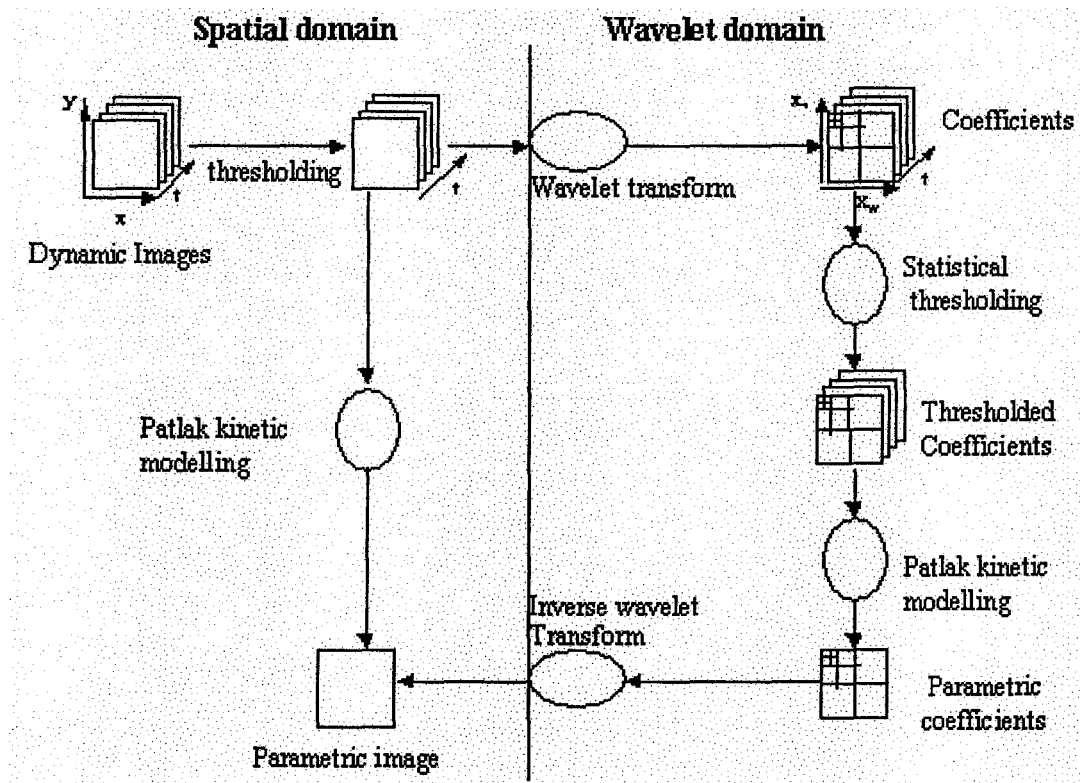


Fig. 3. Diagram showing the usual and the wavelet analysis procedures for parametric imaging.

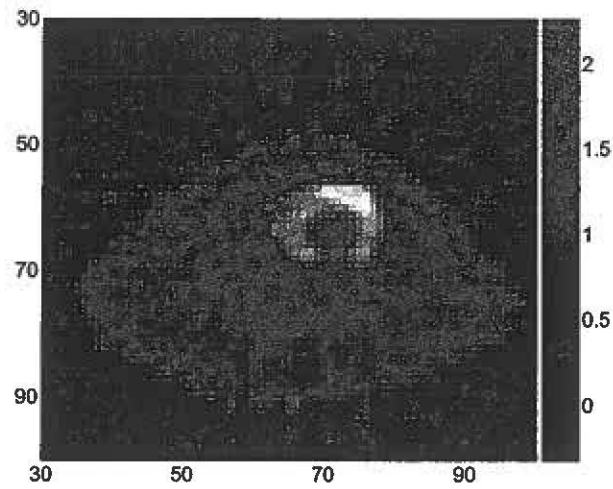


Fig. 4. Example of FDG image through the left ventricle of the rat heart for the last frame. The intensity is in units of counts/pix/sec.

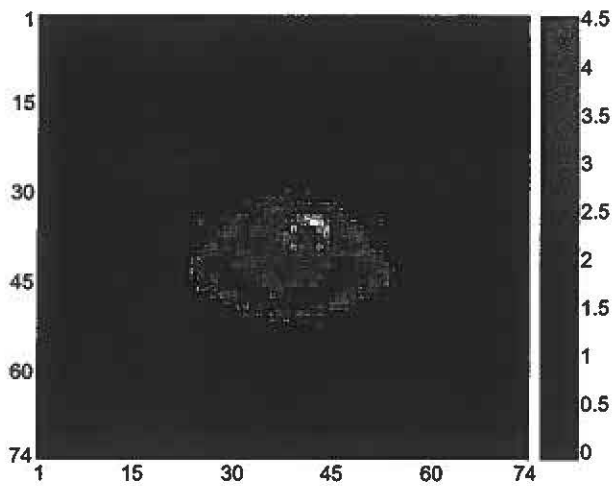


Fig. 5a. Wavelet first level approximation coefficients for the last frame.

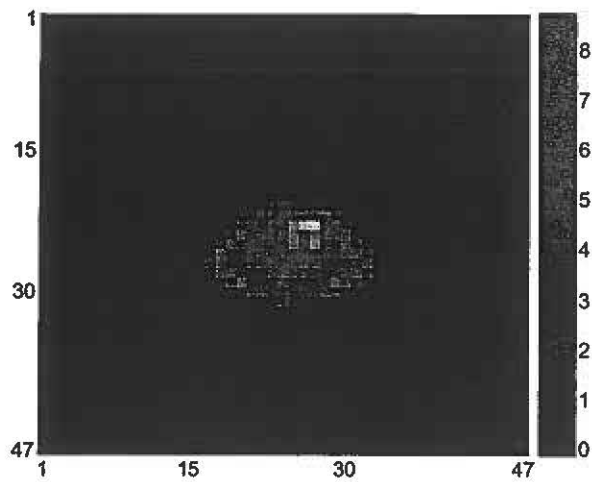


Fig. 5b. Wavelet second level approximation coefficients for the last frame.

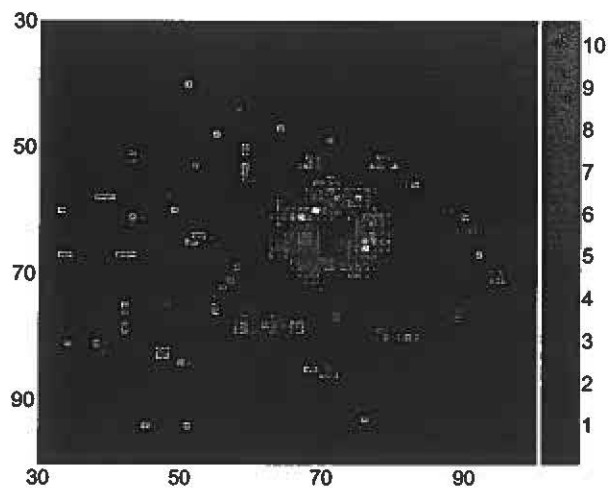


Fig 6a. Parametric image obtained with the graphical analysis method with the non-filtered FBP images. The units are in micromoles/100g/min. Observe the difference in the maximal intensity.

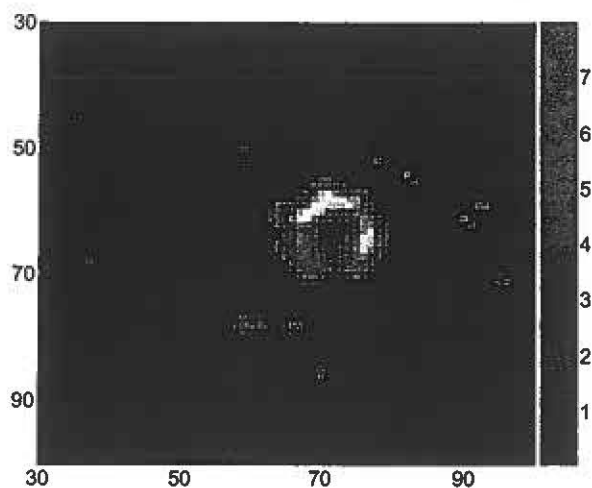


Fig 6b. Parametric image obtained with the graphical analysis method using the usual procedure from the filtered FBP images.

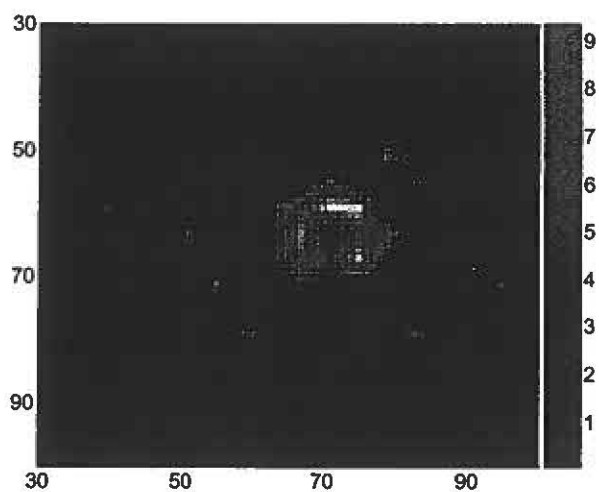


Fig 6c. Parametric image obtained with the graphical analysis method using the wavelet procedure.

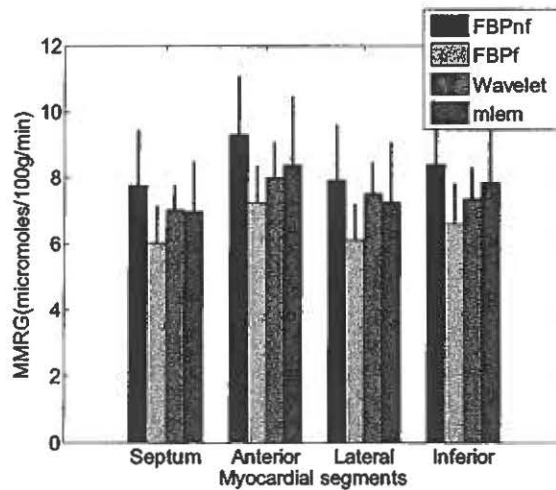


Fig. 7a. Diagram of the mean MMRG in the four myocardial segments and over the 8 rats. The half standard deviation is also plotted on top of the bars. The wavelet analysis technique provided the lowest variation between the 8 rats and between the 4 myocardial segments.

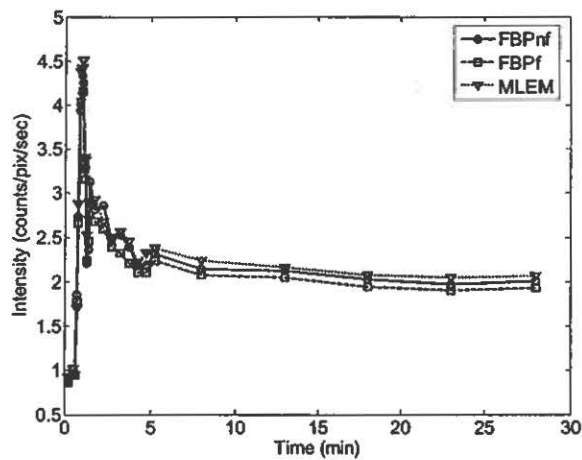


Fig. 7b. Time-activity curves from the anterior myocardial segment obtained from the same ROI drawn on the 3 types of images and showing the difference in TACs amplitude that contributes to differences in MMRG.

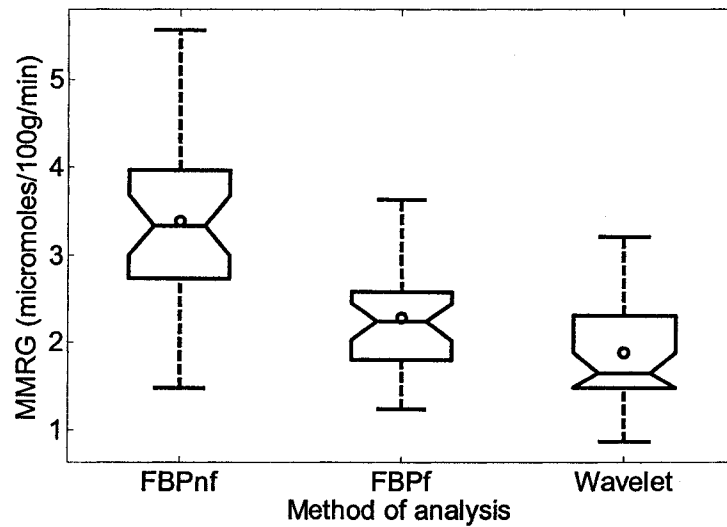


Fig. 8. Boxplot produced with ANOVA showing the variance between the usual (non-filtered and filtered FBP) and the wavelet analysis procedures. The values used here were the standard deviation values in each ROI drawn on the parametric images and over the 8 rats (4 myocardial segments or ROIs for each rat). The wavelet technique presents the lowest variation ( $p < 0.05$ ).

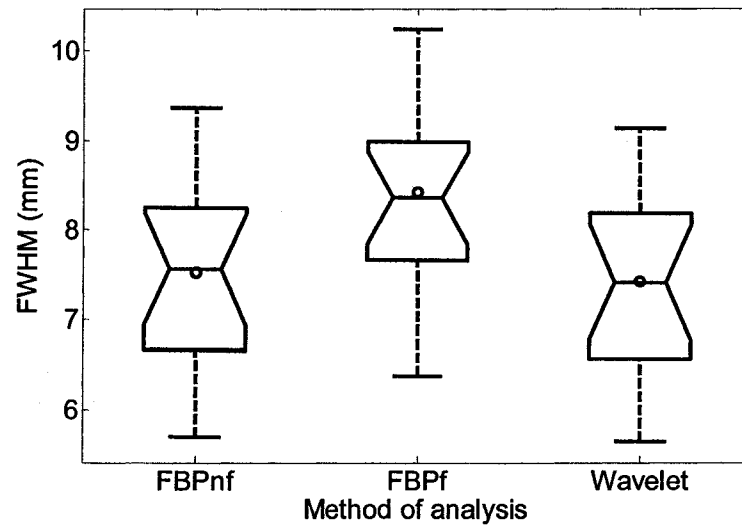


Fig. 9. Spatial resolution (FWHM) for the usual (non-filtered and filtered FBP) and the wavelet analysis procedures. The FWHM was assessed from a profile through the left ventricle and the two myocardial walls in the profile were fitted with gaussian functions. The wavelet technique appears to preserve the spatial resolution ( $p = 0.77$  for wavelets vs non-filtered FBP; for wavelets vs filtered FBP:  $p = 0.0078$ ).



## 6. CONCLUSIONS

PET image filtering prior to kinetic modeling are sometimes mandatory in order to obtain parametric images. The non-filtered FBP procedure allows a good definition of the ROIs, however, on the pixel basis the time-activity curve is noisy, while the filtered FBP procedure generates relatively smooth pixel TACs at the expense of a lower signal in the TACs and a corruption by spillover. The wavelets appear to be more adapted, i.e. no compromise between spatial resolution and noise, and more accurate (low variation) than the usual filtering in Fourier space.

## 7. SUMMARY

The noise in medical imaging is always present and many methods for noise removal before further data analysis have been proposed. The mostly used method in PET imaging is the filtering in Fourier space during image reconstruction. However, any data filtering in the frequency domain has a negative impact on the spatial resolution. Moreover, the kinetic modeling at the voxel basis could generate parametric images with a drastically amplified noise. The amplification of the noise is mainly due to the noisy tissue time-activity curve which could not fit the kinetic model of the tracer and hence generating imprecise values.

We have shown in this work that images of rats measured with the small animal PET scanner, and analyzed by means of the wavelets could lead to lesser variation inter and intra-subjects, at practically no loss in spatial resolution. This gain in the homogeneity of the voxels in the parametric image might be due to the high signal-to-noise ratio (SNR) of the Sherbrooke small animal scanner [27] which possesses septa to reduce the scattered events and the out-of slice photon emissions.

We have used the Battle-Lemarie filters [23, 24] as suggested in previous works [20, 22] since they are the best suited for PET. For the images analyzed here which have a good

SNR, the first level of the wavelets could suffice, however we have employed the second level as in a general case to filter the signal more finely. We mention also that the input curves were extracted from the images which could be corrupted by spillover. For this reason, the MMRG should not be considered accurate as absolute values.

## 8. ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR/IRSC) under grant No. MOP57689. M. Bentourkia holds a scholarship from Le Fonds de La Recherche en Santé du Québec (FRSQ).

## 9. REFERENCES

1. Sokoloff, L.; Reivich, M.; Kennedy, C.; Des Rosiers, M.H.; Patlak, C.S.; Pettigrew, K.D.; Sakurada, O.; Shinohara, M. 14C deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *Journal of Neurochemistry*. 28:897-916: 1977.
2. Patlak, C.S.; Blasberg, R.G.; Fenstermacher, J.D. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J. Cereb. Blood Flow & Metab.* 3(1):1-7: 1983.
3. Bhatia, M.; Karl, W.C.; Willsky, A.S. A wavelet-based method for multiscale tomographic reconstruction. *IEEE Trans. Med. Imag.* 15(1):92-101: 1996.
4. Bonnet, S.; Peyrin, F.; Turjman, F.; Prost, R. Multiresolution reconstruction in fan-beam tomography. *IEEE Trans. Imag. Process.* 11(3):169-176: 2002.
5. Peyrin, F.; Zaim, M.; Goutte, R. Multiscale reconstruction of tomographic images. *Proc. SP Int'l. Symp. on Time-Frequency Time-Scale Anal.* 219-222:1992.

6. Sahiner, B.; Yagle, A.E. Image reconstruction from projections under wavelet constraints. *IEEE Trans. Signal Process.* 41(12):3579-3584: 1993.
7. Chang, S.G.; Yu, B.; Vetterli, M. Spatially adaptive wavelet thresholding with context modeling for image denoising. *IEEE Trans. Imag. Process.* 9(9):1522-1532: 2000.
8. Chambolle, A.; DeVore, R.A.; Lee, N-Y.; Lucier, B.J. Nonlinear wavelet image processing: variational problems, compression, and noise removal through wavelet shrinkage. *IEEE Trans. Imag. Process.* 7(3):319-335: 1998.
9. Wornell, G.W.; Oppenheim, A.V. Estimation of fractal signals from noisy measurements using wavelets. *IEEE Trans. on Signal Processing.* 40(3):611-623: 1992.
10. Ruttimann, U.E.; Unser, M.; Rio, D.; Rawlings, R.R. Use of the wavelet transform to investigate differences in brain PET images between patients. in *Proc. SPIE, Mathematical Methods in Medical Imaging II*, San Diego, CA. 2035:192-203: 1993.
11. Weaver, J.B. ; Yansun, X.; Healy, D.M.; Cromwell, L.D. Filtering noise from images with wavelet transforms. *Magn. Reson. Med.* 21(2):288-295: 1991.
12. Unser, M. Texture classification and segmentation using wavelet frames. *IEEE Trans. Image Process.* 4(11):1549-1560: 1995.
13. Choi, H.; Baraniuk, R.G. Multiscale image segmentation using wavelet-domain hidden markov models. *IEEE Trans. Imag. Process.* 10(9):1309-1321: 2001.
14. Lucier, B.J.; Kallergi, M.; Qian, W.; DeVore, R.A.; Clark, R.A.; Saff, E.B.; Clarke, L.P. Wavelet compression and segmentation of digital mammograms. *J. Digital Imag.* 7(1):27-38: 1994.
15. Strickland, R. Wavelet transforms for detecting microcalcifications. *IEEE Trans. Med. Imag.* 15:218-229: 1996.

16. Yoshida, H.; Doi, K.; Nishikawa, R.M.; Giger, M.L.; Schmidt, R.A. An improved computer-assisted diagnostic scheme using wavelet transform for detecting clustered microcalcifications in digital mammograms. *Acad. Radiol.* 3(8):621-627: 1996.
17. Wang, J.; Huang, H.K. Medical image compression by using three-dimensional wavelet transformation. *IEEE Trans. Med. Imag.* 14(4):547-554: 1996.
18. Turkheimer, F.E.; Brett, M.; Visvikis, D.; Cunningham, V.J. Multiresolution analysis of emission tomography images in the wavelet domain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 19(11):1189-1208: 1999.
19. Turkheimer, F.E.; Banati, R.B.; Visvikis, D.; Aston, A.J.D.; Gunn, R.N. Cunningham, V.J. Modeling dynamic PET-SPECT studies in the wavelet domain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 20(5):879-893: 2000.
20. Turkheimer, F.E.; Aston, J.A.D.; Banati, R.B.; Riddell, C.; Cunningham, V.J. A linear wavelet filter for parametric imaging with dynamic PET. *IEEE Trans. Med. Imag.* 22(3):289-301: 2003.
21. Brett, M.; Aston, J.A.D.; Leff, A.P.; Sargent, P.A.; Wise, R.J.S.; Grasby, P.M.; Cunningham, V.J. Statistical modeling of PET images in wavelet space. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 20(11):1610-1618: 2000.
22. Cselenyi, Z.; Olsson, H.; Farde, L.; Gulya's, B. Wavelet-aided parametric mapping of cerebral dopamine D2 receptors using the high affinity PET radioligand [11C]FLB 457. *NeuroImage.* 17:47-60: 2002.
23. Battle, G. A block spin construction of ondelettes. Part I: Lemarie functions. *Commun. Math. Phys.* 110:601-615. 1987.

24. Lemarie, P.G. Ondelettes localisation exponentielles. *J. Math. Pures et Appl.* 67(3):227-236: 1988.
25. Mallat, S.G. A theory for multiresolution signal decomposition: The wavelet representation. *IEEE Trans. Pattern Anal. Machine Intell.* 11:674–693: 1989.
26. Phelps, M.E.; Huang, S.C.; Hoffman, E.J.; Selin, C.; Sokoloff, L.; Kuhl, D.E. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Annals of Neurology.* 6(5):371-388: 1979.
27. Lecomte, R.; Cadorette, J.; Rodrigue, S.; Lapointe, D.; Rouleau, D.; Bentourkia, M.; Yao, R.; Msaki, P. Initial results from the Sherbrooke avalanche photodiode positron tomograph. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 43:1952-1957: 1996.
28. Selivanov, V.; Lapointe, D.; Bentourkia, M.; Lecomte, R. Cross-validation stopping rule for ML-EM reconstruction of dynamic PET series: Effect on image quality and quantitative accuracy. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 48:883-889: 2001.

**III.2 L. Arhjoul, M. Bentourkia. Assessment of Glucose Metabolism from the Projections using the Wavelet Technique in Small Animal PET Imaging. Comp. Med. Imag. Graph. 31: 157-165, 2007.**

J'ai rédigé cet article avec l'aide de mon directeur de recherche. Ce travail fait suite au précédent (article 1), et démontre la faisabilité de filtrer et modéliser les mesures TEP dans le domaine des projections, sans recours à la reconstruction tomographique de séquences d'images dynamiques, qui nécessitent, selon la distribution de la radioactivité et les intensités dans les mesures, des reconstructions et filtrages spécifiques à chaque cadre de temps. Dans ce travail, nous avons utilisé les mesures cardiaques chez des rats, et nous avons appliqué la modélisation cinétique au niveau des pixels, sur des images non filtrées et filtrées lors de la reconstruction, sur des sinogrammes avec seuils, sur des sinogrammes transformés par ondelettes où nous avons introduit des seuillages plus appropriés dépendants de coefficients de corrélation. Les résultats montrent que les analyses par ondelettes produisent des images paramétriques moins bruitées et avec une résolution spatiale comparable aux images reconstruites sans filtrage. L'avantage de l'analyse par ondelettes est montré ici au niveau des projections, où il n'est nullement utile de reconstruire des séquences d'images qui provoquent des imprécisions et des variances.

# ASSESSMENT OF GLUCOSE METABOLISM FROM THE PROJECTIONS USING THE WAVELET TECHNIQUE IN SMALL ANIMAL PET IMAGING

Lahcen Arhjoul and M'hamed Bentourkia.

**Abstract:** Dynamic positron emission tomography (PET) images are usually modeled to extract the physiological parameters. However, to avoid reconstruction of the dynamic sequence of images with subjective data filtering, it is advantageous to apply the kinetic modeling in the projection space and to reconstruct single parametric image slices. Using the advantage of the wavelets to compress the data and to filter the noise in the sinogram, we applied the graphical analysis method (Patlak) to generate a single parametric sinogram (WAV-SINO) from PET data acquired in seven normal rats measured with fluorodeoxyglucose (FDG) in the heart. The same data set was analysed with the graphical method in the spatial domain from the sinograms (USUAL-SINO), and also from images reconstructed with non-filtered backprojection (USUAL-nFBP) and filtered backprojection (USUAL-FBP). The myocardial metabolic rates for glucose (MMRG) obtained with USUAL-nFBP, USUAL-FBP, USUAL-SINO and WAV-SINO were found to be respectively 7.54, 6.75, 6.52 and 6.98  $\mu\text{moles}/100\text{g}/\text{min}$ . While the variance with respect to USUAL-FBP was about 142% for USUAL-nFBP, 99.6% for USUAL-SINO and 101.9% for WAV-SINO, the spatial resolution as assessed from the profiles through the myocardial walls of the reconstructed images was 112% for USUAL-FBP and 105% for WAV-SINO relative to the high resolution USUAL-nFBP. The WAV-SINO parametric images showed

slightly better visual quality than those obtained from the spatial domain. Finally, the wavelet filtering technique allowed to reduce the computing time, the storage space and particularly the variance in the MMRG parametric images while preserving the spatial resolution.

**Key words:** Positron emission tomography; Kinetic modeling; Glucose metabolism; Cardiology; FDG; Image Analysis; Wavelets; MicroPET; Small animal; rat.

## 1. INTRODUCTION

The capital role of a parametric image in positron emission tomography (PET) imaging is to provide the functional information and the accurate physiological parameters of a specific radiotracer in a tissue. Unfortunately, the limitations of PET imaging are the low signal-to-noise ratio due to the detection system, the limited injected dose of the tracer and the reduced time of acquisition. Several efforts have been made to reduce errors produced during image processing and data analysis. The image reconstruction methods such as filtered backprojection (FBP) [1], maximum likelihood expectation maximization (MLEM), and ordered subsets expectation maximization (OSEM) [2,3] also include subjective filtering. The disadvantage of FBP is the cutoff frequency which is not well defined, the sinusoids of the Fourier transform which are not adapted to represent spatially inhomogeneous data and data with poor statistics. In regard to MLEM and OSEM, the limitations are the amplification of noise and the slow convergence with the increasing number of iterations in the search of a better spatial resolution.

Recently, the wavelet transform has emerged as a powerful and efficient tool for data analysis and has shown potential in several applications. For example, in medical imaging,



the wavelets have been used in tomographic image reconstruction [4-7], in noise filtering [8-12], in image segmentation [13-15], and in image compression [9,15,16]. Wavelets have also been found to be useful in digital mammography for both image enhancement and the detection of microcalcification [17-19]. The multiresolution algorithms developed by Mallat [20] and applied by both Turkheimer et al. [21-23], and Cselenyi et al. [24] in PET brain studies have several advantages over conventional filtering techniques to decrease the noise sensitivity of parametric estimation procedures. The present application of wavelets to the analysis of PET cardiac data in the rat with fluorodeoxyglucose (FDG) directly from the sinograms using the graphical analysis method [25] was a comparative study to our earlier work where the data were analysed in the image domain [26]. Using the wavelets to compress the data and to filter the noise, the dynamic PET projections were transformed in the wavelets domain, then the correlated signals in the approximation and details matrices were considered for kinetic modeling, and finally the data were transformed back to the spatial domain and a single parametric sinogram was reconstructed.

## 2. THEORY

### A. Wavelets

1) **Multiresolution analysis:** The discrete wavelet generated from one single function called the mother wavelet  $\psi$  by dilatation and translations is defined as:

$$\psi_{i,j}(x) = 2^{-i/2} \psi(2^{-i}x - j), \quad (1a)$$

for each  $i \in \mathbb{Z}$ ,  $2^i$  being the resolution, and for each translation  $j \in \mathbb{Z}$ .

The dilated and translated version of the scaling function  $\phi$  is defined as:

$$\phi_{i,j}(x) = 2^{-i/2} \phi(2^{-i}x - j). \quad (1b)$$

Different wavelets were constructed by Meyer [27], Daubechies [28], Battle and Lemarie [29,30] and others. All these examples correspond to a multiresolution analysis, a mathematical tool introduced by Mallat [20], which is particularly well adapted to the use of wavelet technique in image analysis. The wavelets used in this work were those designed by Battle and Lemarie.

2) **Battle-Lemarie filters:** The analytical expression of the Fourier transform of the scale function  $\phi$  was designed by Battle and Lemarie [20]:

$$\hat{\phi}(\omega) = \frac{1}{\omega^n \sqrt{S_{2n}(\omega)}}, \quad (2a)$$

$$\text{with: } S_n(\omega) = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \frac{1}{(\omega + 2k\pi)^n},$$

where  $\omega$  is the frequency. In this expression, the wavelet was generated from spline polynomials of order  $m$ , where  $m$  is odd and  $n = m + 1$  in (2a). Note that the hat above the letters accounts for the Fourier transform. The wavelet function  $\hat{\psi}$  is deduced from the scale function  $\hat{\phi}$  as:

$$\hat{\psi}(\omega) = \frac{\exp(-i\omega/2)}{\omega^n} \sqrt{\frac{S_{2n}(\frac{\omega}{2} + \pi)}{S_{2n}(\omega)S_{2n}(\frac{\omega}{2})}}. \quad (2b)$$

The Fourier transform of the quadrature mirror filters (QMF) is given by:

$$\hat{\phi}(2\omega) = \hat{l}(\omega)\hat{\phi}(\omega), \quad (3a)$$

$$\text{and } \hat{l}(\omega) = \sqrt{\frac{S_{2n}(\omega)}{2^{2n}S_{2n}(2\omega)}}. \quad (3b)$$

The filter  $h$  is the modulated version of the filter  $l$  and is given by:

$$h_k = (-1)^k l_{1-k}. \quad (3c)$$

In the multiresolution method, any arbitrary function  $f(x)$  can be basically represented as [31]:

$$f(x) = \sum_{i \in \mathbb{Z}} \sum_{j \in \mathbb{Z}} a_{i,j} \phi_{i,j}(x) + \sum_{i \in \mathbb{Z}} \sum_{j \in \mathbb{Z}} d_{i,j} \psi_{i,j}(x). \quad (4)$$

The estimation of the coefficients  $a_{i,j}$  and  $d_{i,j}$  is carried out through an iterative decomposition algorithm [20,31]:

$$\begin{aligned} a_{i,j} &= \sum_{k \in \mathbb{Z}} l_{2j-k} a_{i-1,k} \\ d_{i,j} &= \sum_{k \in \mathbb{Z}} h_{2j-k} a_{i-1,k} \end{aligned} \quad (5)$$

In order to have exact reconstruction, the filters have to verify [31]:

$$\begin{aligned} \tilde{l}(n) &= l(-n) \\ \tilde{h}(n) &= h(-n) \end{aligned} \quad (6)$$

$l$  and  $h$  are the decomposition filters, and  $\tilde{l}$  and  $\tilde{h}$  are the reconstruction filters. The filters used to process the PET data in the present work were those of Battle-Lemarie of length 22 [26].

The algorithms of multiresolution analysis consist in decomposing the original image at different scales using a low-pass filter  $l$ , associated with the scale function  $\phi$ , and a high-pass filter  $h$ , associated with the wavelet function  $\psi$ . The decomposition is along the vertical and horizontal directions as sketched in Fig. 1, leading to four new images representing the low frequencies (approximation image) and the high frequencies (horizontal, vertical and diagonal images). The resulting low frequency image can also be subsequently decomposed with the same low-pass and high-pass filters to produce four images, and so forth. At each level of decomposition, the first image is called the

approximation image and the others are called the details images. An image can be thus decomposed into a multitude of images corresponding to different frequency bands.

### ***B. Kinetic modeling***

The compartment FDG model used in this study was described in [25]. The goal of the study was to measure the myocardial metabolic rates for glucose (MMRG) in tissue through the assessment of the rate constants  $k_i$  according to the compartmental model as depicted in Fig. 2 [32]. Generally the measurement of FDG in blood and the emission from the tissue is made over a period of time subdivided in frames, which allows to get the plasma time-activity curve (pTAC) or input function, and the tissue time-activity curve (tTAC).

The differential equations associated with the model of Fig. 2 are given by:

$$\begin{aligned}\frac{dC_f(t)}{dt} &= K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_f(t) + k_4 C_m(t) \\ \frac{dC_m(t)}{dt} &= k_3 C_f(t) - k_4 C_m(t) \\ C_{PET}(t) &= C_f(t) + C_m(t) + v C_p(t)\end{aligned}\quad , \quad (7)$$

where  $C_f$  and  $C_m$  are respectively the free and metabolized FDG compartments,  $C_p$  is the plasma or input curve,  $C_{PET}$  is the total radioactivity measured with PET and  $v$  is tissue blood volume. Knowing the measured PET data (tTAC) and the tracer radioactivity in plasma (pTAC), the model can be numerically solved to give the values for the rate constants  $k_i$  and  $v$ .

The graphical method [25] was originally developed to address the relatively simple case where the FDG radiotracer is irreversibly trapped in tissue after being phosphorylated, i.e.

$k_4 = 0$ . Instead of solving the differential equations to extract the individual values of the rate constants (7), the graphical method leads to estimate the slope of the rearranged data.

By zeroing the rate constant  $k_4$ , (7) leads to the graphical approximation [25]:

$$\frac{C_{PET}(t)}{C_p(t)} = K \cdot \left[ \frac{\int_0^t C_p(s) ds}{C_p(t)} \right] + F, \quad (8)$$

with:

$$K = \frac{K_1 \cdot k_3}{k_2 + k_3} \text{ and } MMRG = K \frac{g}{LC}, \quad (9)$$

where  $C_{PET}$  and  $C_p$  are the measured counts in tissue with PET and in the plasma, i.e. tTAC and pTAC respectively.  $F$  is related to the fraction of blood volume in tissue.  $g$  is the concentration of glucose in plasma and  $LC$  is the lumped constant that accounts for the relative rates of FDG and glucose in their transport and phosphorylation and is assigned the value of unity in this work. The time  $t$  represents the mean scan time of each frame. Only the last five frames of the data were used to estimate the slope  $K$ .

### 3. MATERIALS AND METHODS

#### A. PET data

The PET data used in this work were acquired with the Sherbrooke small animal PET scanner [33]. Seven rats were injected a bolus of approximately 5 mCi of FDG and were scanned during 30 min [34,35]. The rats were anesthetized with isoflurane. For each measurement, the data were extracted in 26 frames of 1 x 30 sec; 12 x 5 sec; 8 x 30 sec and 5 x 300 sec. The initial 30 sec frame is obtained before the start of injection to account for any background counts. The input curve was obtained by means of ROI drawing on the left

ventricle blood pool in the last frame image. The acquired data were rebinned to obtain sinograms of  $256 \times 32$ , and the  $128 \times 128$  intensity images were reconstructed with filtered backprojection (FBP) and non-filtered backprojection (nFBP).

### ***B. Data analysis.***

In both USUAL-nFBP and USUAL-FBP methods, the PET images were first thresholded on the last frame image to remove the background and to isolate the structure of interest including the image of the myocardium. For the projection space, the whole sinograms were analysed with USUAL-SINO and WAV-SINO methods. The myocardial metabolic rates for glucose were then assessed with the graphical method (Patlak) [25] on the pixel by pixel basis from the dynamic sinograms or images to generate a parametric sinogram or image of MMRG. In the wavelet technique, each sinogram of the time sequence was independently decomposed in one level giving one approximation coefficients and three details coefficients using the multiresolution algorithm with the Battle-Lemarie filters of length 22 (Figs. 1 and 3). The whole bins in the approximation coefficients were considered for kinetic modeling on the pixel-by-pixel basis, while in the details coefficients, only those bins temporally correlated with those in the approximation coefficients were retained for kinetic modeling, the remaining bins were considered as made of noise. The correlation was assessed with thresholds on the correlation coefficients. Once MMRG was calculated in the wavelet space, the parametric sinogram of MMRG was obtained by reverse filtering from the wavelet to the spatial domain then the parametric image was reconstructed with nFBP. For a quantitative comparison between the four procedures, four ROIs, septum, anterior, lateral and inferior were drawn on the myocardium in the last frame of the intensity image then they were copied onto the usual and wavelet

parametric images. MMRG mean and standard deviation values obtained in the seven rats of the study were compared.

#### 4. RESULTS

Fig. 4 shows an image of 5 min acquired 25 min after FDG injection and reconstructed with non-filtered backprojection. Figs. 5a-d represent parametric images, from the same rat data as in Fig. 4, respectively obtained with USUAL-nFBP (Fig. 5a), USUAL-FBP (Fig. 5b), USUAL-SINO (Fig. 5c) and WAV-SINO (Fig. 5d) and are in units of  $\mu\text{moles}/100\text{g}/\text{min}$ . USUAL-SINO and WAV-SINO parametric images were calculated with the graphical analysis directly in the sinograms and were reconstructed with the non-filtered backprojection algorithm. In Fig. 5a the myocardium appears slightly more noisy compared to the other parametric images because of the non-filtering process during the reconstruction, which included the noise depending on the variance in the different time frames which were subsequently analysed with Patlak modeling. The parametric image in Fig. 5b appears smooth in comparison to those in Figs. 5a,c,d. This effect is due to the filtered backprojection reconstruction algorithm. In the parametric images calculated directly from the sinograms in Figs. 5c and d, the structures are well defined including complete myocardium structures. The filtering effect of the wavelets induced a well-defined myocardium image (Fig. 5d) without having the appearance of smoothness as in Fig. 5b. The intensity bar at the right of each image clearly indicates the resolved and smoothed images. The WAV-SINO in Fig. 5d has a maximum of  $18.6 \mu\text{moles}/100\text{g}/\text{min}$ , which is an intermediate value in comparison to the non-filtered images in Fig. 5a and c, and the filtered image in Fig. 5b.

In WAV-SINO, we used thresholds on correlation coefficients to decide which pixels are to be recovered from the details coefficients. Fig. 6 depicts the values of MMRG in the whole heart as a function of the threshold on the correlation coefficients. For correlation coefficients between the thresholds of 0% and 20%, there is no change in the MMRG value. Note that at a threshold of 0% the whole details matrices contribute to the signal, i.e. no filtering is processed. As the threshold on the correlation coefficients increases the parametric images become smoother. Fig. 7 presents four images of wavelet coefficients of a rat through the heart. These images were obtained by filtering the sinograms with the wavelets to get the coefficients of approximation and details matrices, then these matrices were individually transformed back to the sinograms then reconstructed with non-filtered backprojection. Fig. 7a shows the image of the approximation coefficients which represents the signal, and Fig. 7b-d show the images of the details coefficients as the horizontal, the vertical and the diagonal filtering, respectively. We observe that the myocardium is clearly defined in the vertical filtering (Fig. 7c). The other details images contain some useful information although not apparent in the images. We mention also that these images were obtained from the last time frame, i.e. a scan of 5 min acquired 25 min after tracer injection. Fig. 8 shows the same images as in Fig. 7 with some useful details pixels recovered, those having a correlation coefficient of 60% and above. Fig. 8a shows a better defined myocardium in comparison to the same image in Fig. 7a. On the other hand, the details images in Fig. 8b-d appear to contain only noise in comparison to those in Fig. 7b-d. Note also the scale as given by the intensity bar on the right of each image. Table I shows the number of pixels recovered from the details coefficients to contribute in the image of the approximation coefficients displayed in Fig. 8a. Note that only 15 pixels were added to the approximation image while more than 2000 pixels were recovered from the details images,



this is because these pixels already exist in the approximation image and their intensities were added to those in the approximation image.

The MMRG values of the four myocardial segments averaged over the seven rats are displayed in Fig. 9 together with their respective half of the standard deviation. These values are from nFBP and FBP reconstructed images, from sinograms without (Sino0) and with (Sinoth) threshold to exclude the background in the sinogram (the background was excluded by the threshold before the application of Patlak modeling), and from the wavelet sinograms with thresholds on the correlation coefficients of 0% (Wav0), 30% (Wav30) and 60% (Wav60). We observe that MMRG values with Usual-nFBP are higher because of the non-removal of the noisy data, this hypothesis is well confirmed by the high values of the standard deviation above the bars of the diagram. In the case of the Usual-FBP, we note that MMRG values and their standard deviations are lower due to the filtering process during FBP reconstruction. The standard deviations estimated from the pixels in each ROI then averaged over the seven rats and the four segments are reported in Fig. 10, where the standard deviation mean and dispersion appear similar between FBP, Wav0 and Wav30. The nFBP method shows more variance in MMRG values and Wav60 shows the lowest variance. The Sino0 method shows the highest dispersion. The spatial resolution (FWHM) was assessed by fitting a gaussian function to the myocardial walls (horizontal profile through the myocardium) on the last frame image intensity for each method of analysis. Fig. 11 displays the boxplot of FWHM values for the thickness of the two walls in the 7 rats as obtained with the analysis of variance (ANOVA) for the nFBP, FBP, Wav30 and Wav60 methods. Even the wavelet method generated intermediate values for the MMRG with less variation, this method also showed a spatial resolution comparable to that of the nFBP method. The mean FWHM values are 112% for USUAL-FBP and 105% for Wav30

relative to the high resolution USUAL-nFBP, which signifies that WAV-SINO preserves the spatial resolution.

## 5. DISCUSSION

In PET data, the signal is always mixed with noise which restrains the correct application of the kinetic modeling on the pixel basis particularly for tracers of low uptake in tissue and for isotopes of short half-lives. In order to remove the coherent noise without harming the signal, we proposed in this work the wavelet technique based on the Battle-Lemarie filters. Applying the kinetic modeling in the wavelet domain was shown to give a low variation in kinetic parameters relative to the commonly used method in the spatial domain. From the MMRG values as a function of thresholds on the correlation coefficients, we determined how the threshold can be defined in the wavelet space. The threshold on the correlation coefficients in the wavelet space can also be defined rapidly by inspecting the same ROIs or the FWHM of the myocardium profiles from the last frame intensity images as a function of threshold values. This approach still allows us to use the threshold on noisy pixels without affecting the statistics in terms of the number of pixels in the spatial domain and circumvent the issue of de-noising correlated signal coefficients with noise.

Although many smoothing and filtering methods have been used to filter PET data during the reconstruction process or post reconstruction, the wavelet approach has multiple advantages over other conventional approaches. First, a wavelet technique has the ability to adapt to local variation and to reduce the heterogeneity between the pixels of the myocardium. This characteristic successfully takes into account the neighborhood position relationship of all pixels in each frame. Second, this approach can also spot and preserve rapid changes in cardiac signals and separate affected and non-affected regions. Third, with

a compact representation of the matrix by grouping the pixels of the same structure in wavelet domain, the wavelet technique gives the accuracy of the MMRG. As noted above, the wavelet de-noising using thresholds on the correlation coefficients in details coefficients directly from the sinograms achieved a better performance than image filtering either during the reconstruction treatment or pre-reconstruction such as thresholding the intensity sinograms.

Application of the kinetic modeling is usually conducted in the image domain where the tissue structures are observable. This way of analysis, however, needs the reconstruction of the time sequences of images with the appropriate filtering, which is time consuming and storage demanding. Applying the kinetic modeling in the sinogram space is more appropriate since the data is not corrupted by the mathematical transformations during the reconstruction processes. Kinetic modeling of FDG in the sinogram domain using wavelets gives more strength to the parameter estimates since the wavelets transformation process groups the intensity of the sinogram bins in a reduced number of elements. The method can also be applied for whole body scanners where several sinograms (direct and oblique) are simultaneously acquired and used in image reconstruction. In this case, the sinograms are usually grouped before image reconstruction, and the kinetic modeling could be applied on this reduced number of sinograms to generate the same number of parametric sinograms which could be subsequently reconstructed in parametric image slices.

In the present work, the thresholds in the images and in the sinograms, other than those processed with the wavelets, were chosen in such a way that the kinetic modeling doesn't generate excessive MMRG values (negative or highly positive), and to preserve the image of the whole rat tissue especially the myocardium. In the wavelet domain, the natural filtering of the wavelet already includes thresholding. The wavelet method generated

intermediate MMRG values approaching those of nFBP, while the noise was maintained low. This is of great importance when comparing inter- or intra-subject parameters or in rest-stress studies. The method would also be useful in a neurotransmission study in which parametric imaging is often hampered by high noise levels on time-concentration data. The Battle-Lemarie filters used in this work do not satisfactorily filter the noise as they are not adapted to this type of statistics. In addition the wavelets were applied on each sinogram frame independently, which has specific spatial data distribution and noise as a function of tracer uptake in tissue and frame length. In order to recover some pixel intensities discriminated by the wavelet filtering, some pixels from the details coefficients matrices which presented a good correlation as a function of time with those in the approximation coefficients were considered for kinetic modeling and contributed to parametric sinogram formation (Fig. 8 and Table 1). With regard to the MMRG values directly obtained from the sinograms, the threshold on the sinogram intensity systematically induced a bias as some useful bins might be removed by this thresholding (Figs. 9 and 10). However, the use of the wavelet approach by varying the threshold on the correlation coefficients affected the MMRG values, more the threshold is high more the MMRG values go low. The WAV-SINO method with Wav0 and Wav30 showed the intermediate estimates of the mean MMRG values, slightly higher than those calculated with the FBP method, and similar values for the standard deviation. The method with Wav60 generated smooth parametric images as seen in the low values of the MMRG and the standard deviations. These observations were confirmed by the standard deviations estimates from the pixels in each ROI then averaged over the seven rats and the four segments (Fig. 10). Meanwhile, Wav30 produced parametric images from the sinograms having MMRG values approaching those obtained with nFBP in the images, with comparable spatial resolution and with less

variation.

Table I. Statistics in images of Figs 7 and 8 before and after thresholding on the correlation coefficients showing the number of pixels gained from the details coefficients to form the noiseless images.

	Before thresholding (Fig 7)		After thresholding (Fig 8)		
Image of coefficients	Number of pixels	Total intensity of pixels	Number of pixels	Total intensity of pixels	Difference in pixels
Approximation (Fig a)	11458	654,1	11473	706,3	+15
Horizontal (Fig b)	9244	118,1	6820	67,6	-2424
Vertical (Fig c)	8851	1,61	5996	0,33	-2855
Diagonal (Fig d)	9252	1,2	6938	0,72	-2314

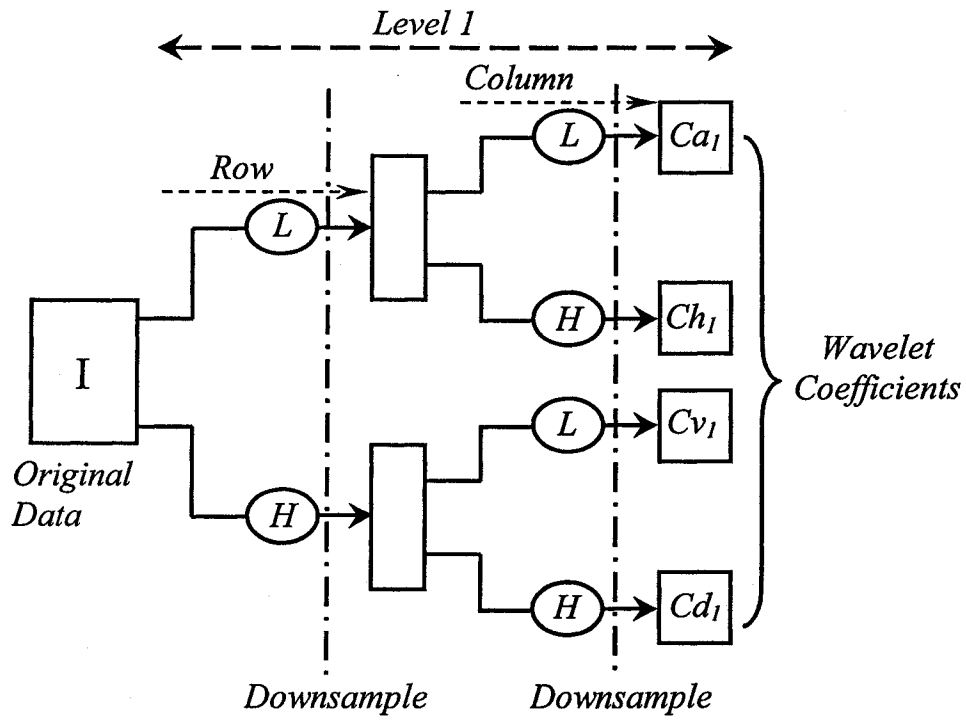


Fig. 1. Diagram illustrating the different steps of image decomposition with the wavelets. The original data is first convolved with low ( $L$ ) and high ( $H$ ) pass filters followed with decimations to give coefficients for approximations ( $Ca$ ), horizontal details ( $Ch$ ), vertical details ( $Cv$ ) and diagonal details ( $Cd$ ).

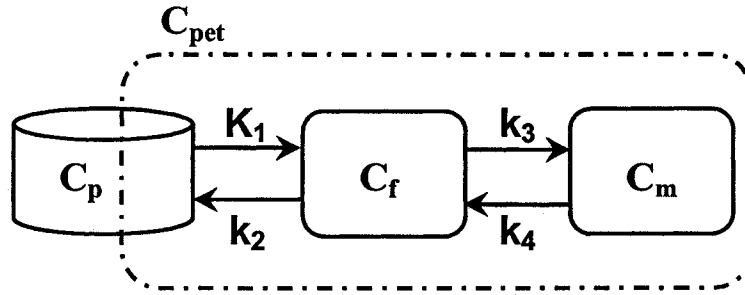


Fig. 2. Compartment model used to simulate tissue FDG kinetics.  $C_p$  is the FDG plasma concentration in vascular space,  $C_f$  is the free FDG concentration in tissue space and  $C_m$  is the phosphorylated FDG concentration. The parameters  $K_1$  and  $k_2$  are associated with the exchange of molecules between the plasma and the free tracer compartment, while  $k_3$  refers to the phosphorylation of FDG and  $k_4$  refers to the recombination back to FDG.

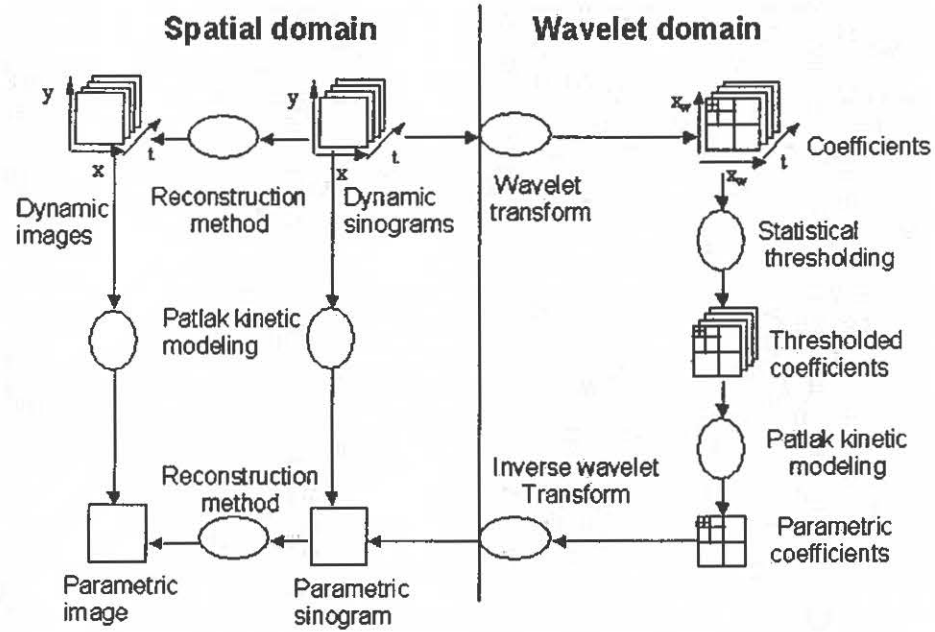


Fig. 3. Diagram showing the four analysis procedures: USUAL-nFBP , USUAL-FBP, USUAL-SINO and WAV-SINO for parametric imaging.

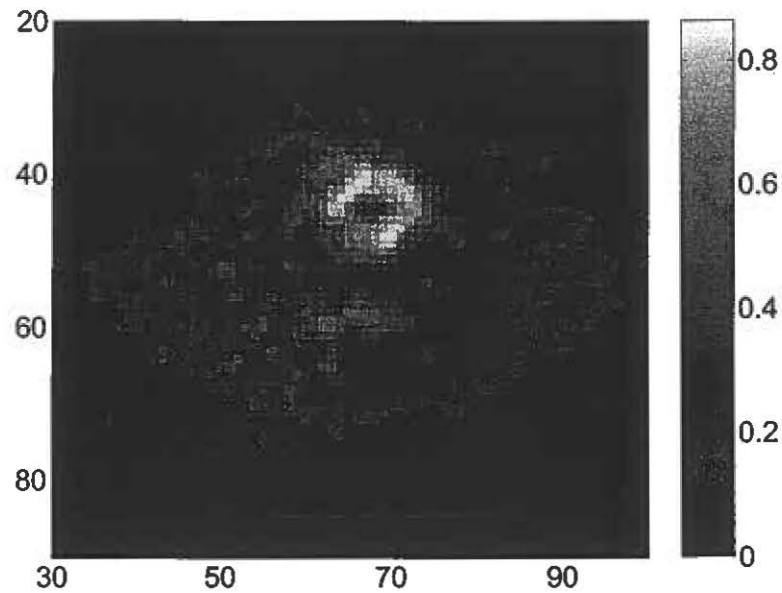


Fig. 4. Example of FDG image through the left ventricle of the rat heart for the last frame. The intensity is in units of counts/pix/sec.

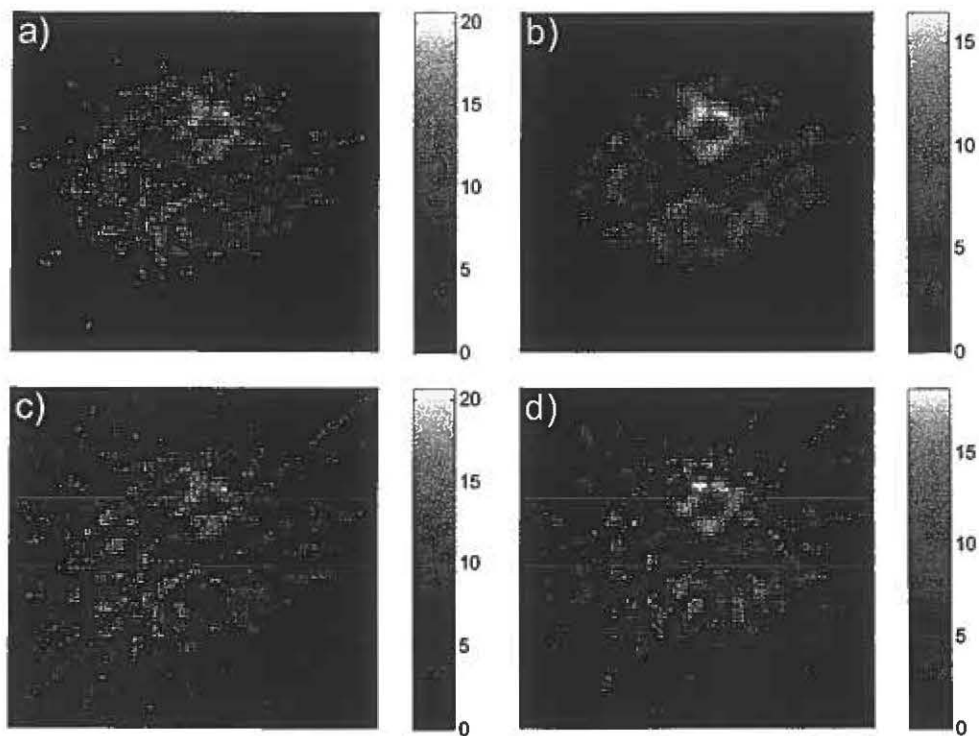


Fig. 5a. Parametric images obtained with the graphical analysis method from: a) the non-filtered backprojection reconstructed images; b) the usual procedure with the FBP images; c) the usual procedure in the sinograms without any threshold (Sino0); and d) the wavelets procedure in the sinograms processed with the wavelets (WAV\_SINO). The images of a) and b) were thresholded to exclude the background prior to kinetic modeling. The units are in  $\mu\text{moles}/100\text{g}/\text{min}$ . The maximum in the images a, b, c, and d are: 20.58, 16.51, 20.68 and 18.60, respectively.



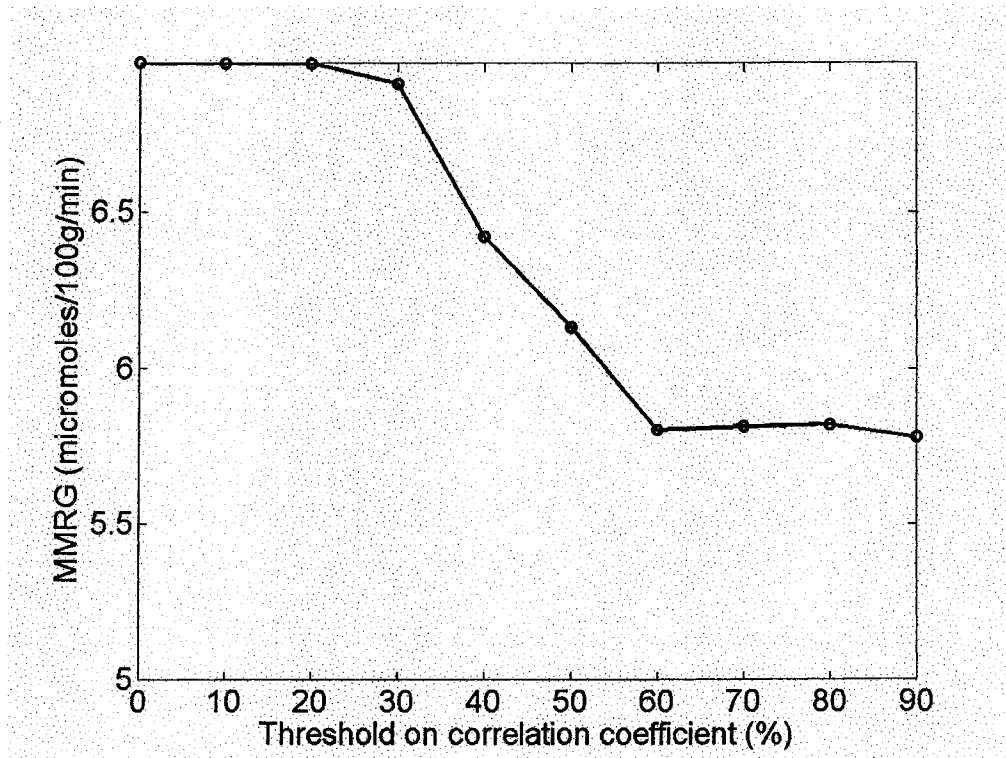


Fig. 6. MMRG ( $\mu\text{moles}/100\text{g}/\text{min}$ ) in the whole heart from 7 rats as a function of the correlation coefficients thresholds on the wavelet coefficients.

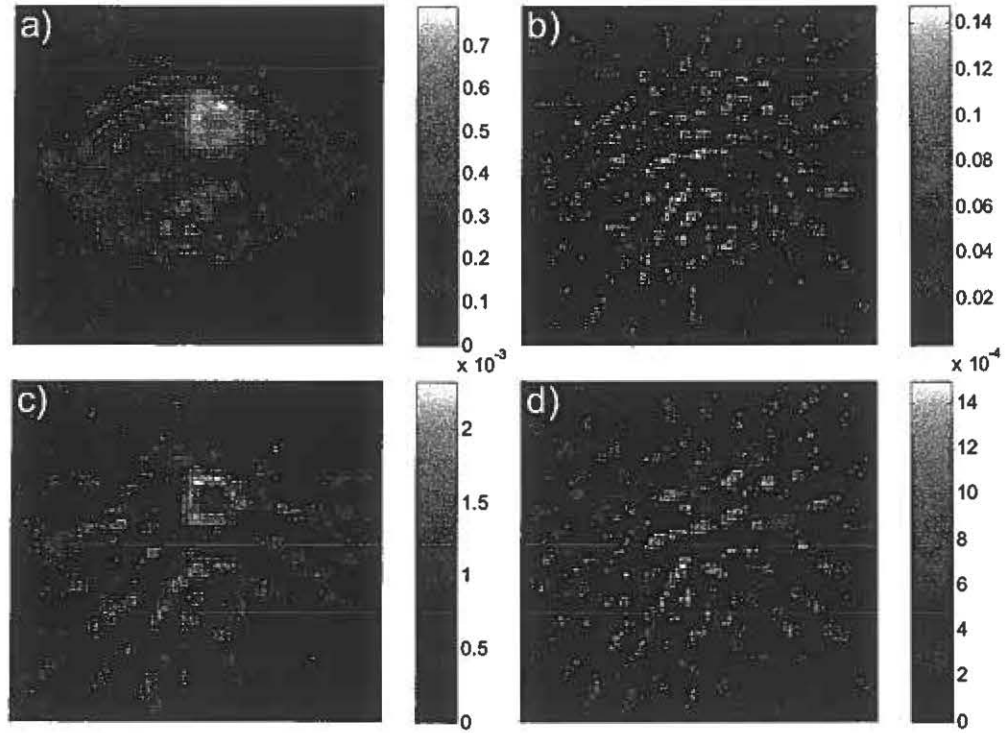


Fig. 7. Intensity images reconstructed without filtering from the wavelet coefficients of: a) approximations; b) horizontal details; c) vertical details; and d) diagonal details. These images are to be compared to those in Fig. 8. The maximum in the images a, b, c, and d are: 0.79, 0.15, 0.0023 and 0.0015, respectively.

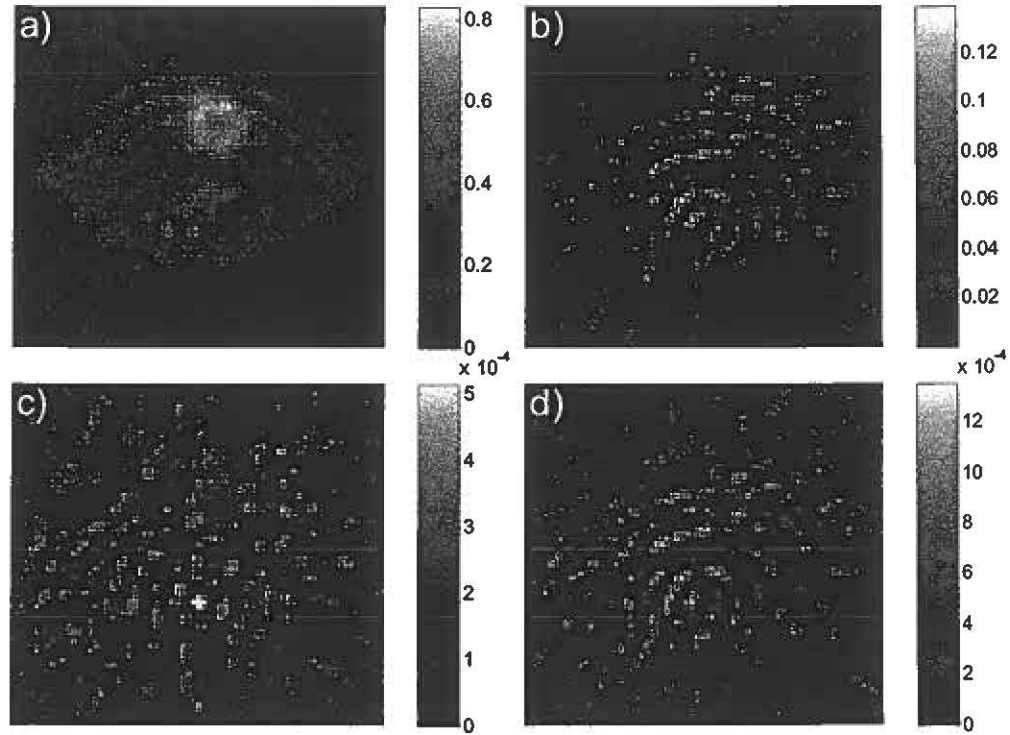


Fig. 8. Same as in Fig. 7 with a threshold on the correlation coefficients in the wavelets details matrices where some intensities were recovered from the details coefficients in Fig. 7b-d to contribute to that in Fig. 7a. The results are the enhancement in sharpness and intensity of Fig. 8a, and the isolation of noise in Fig. 8b-d. The maximum in the images a, b, c, and d are: 0.83, 0.14, 0.0005 and 0.0014, respectively.

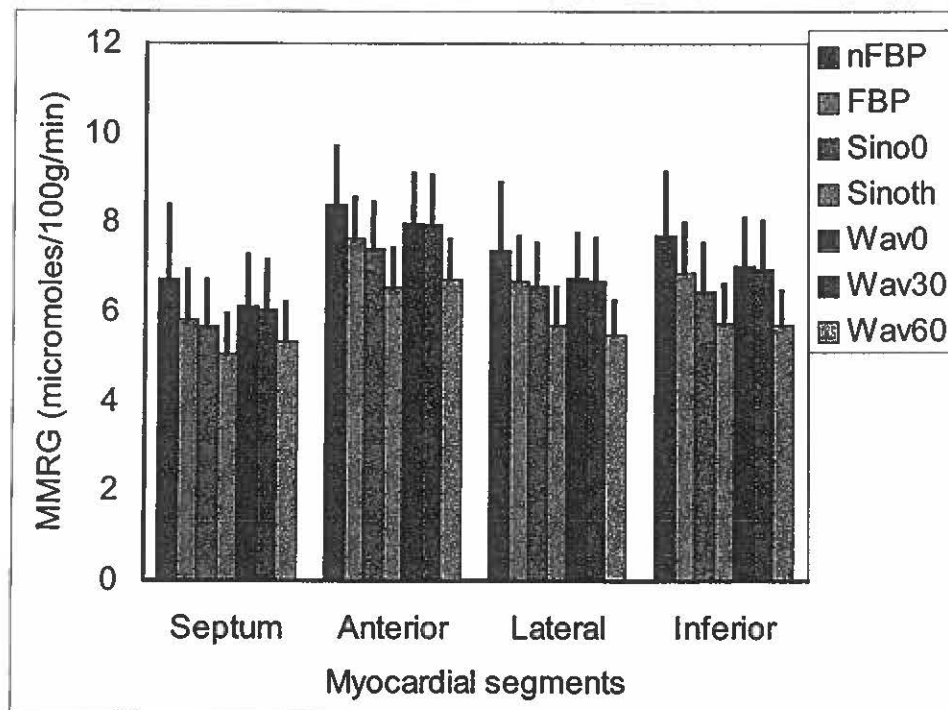


Fig. 9. Diagram of the mean MMRG in the four myocardial segments and over the 7 rats for the indicated methods in the legend. The half standard deviation is also plotted on top of the bars.

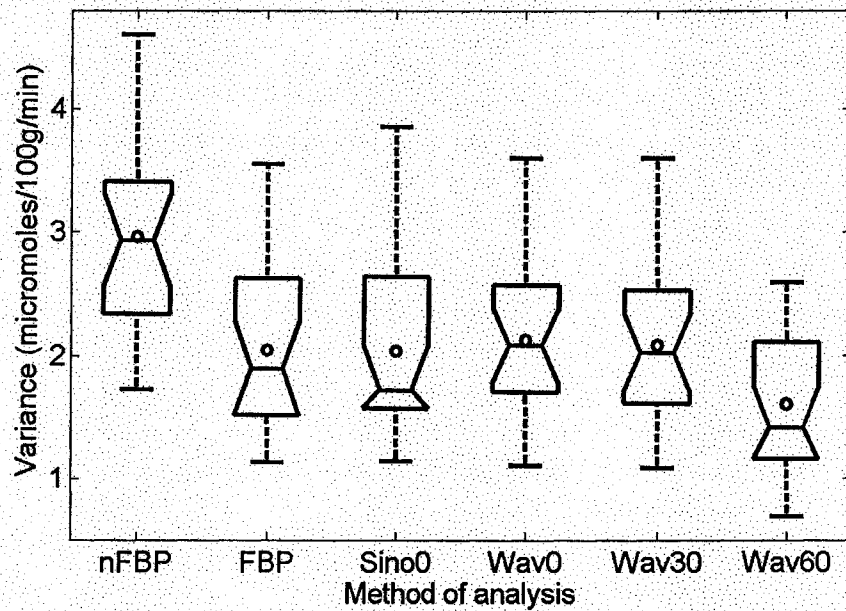


Fig. 10. Boxplot produced with ANOVA showing the variance for nFBP, FBP, sinograms without threshold (Sino0) and wavelets from sinograms with 0%, 30% and 60% of thresholds on correlation coefficients in wavelets details matrices. The values used here were the standard deviation values in each ROI drawn on the parametric images and over the 7 rats (4 myocardial segments or ROIs for each rat). The small circles within each box represent the value means.

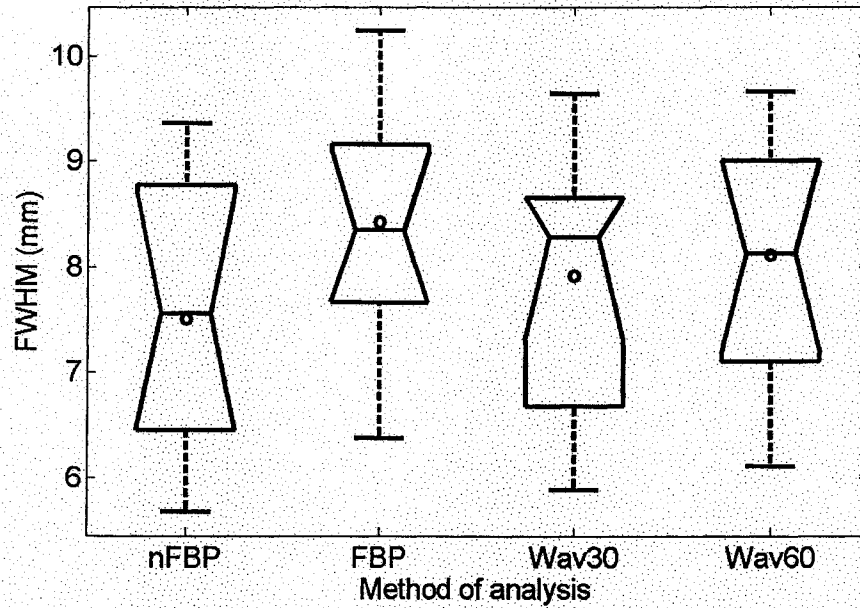


Fig. 11. Spatial resolution (FWHM) for nFBP, FBP and wavelets from sinograms with 30% and 60% of thresholds on correlation coefficients. The FWHM was assessed from profiles through the left ventricle and the two myocardial walls in the profiles were fitted with gaussian functions. The wavelets mean FWHM, as indicated by the small circles in the figure, approaches that of nFBP, indicating a near preservation of the spatial resolution.

## 6. CONCLUSIONS

The results of the present work show that it is possible to calculate the parametric images directly from the sinograms. Moreover, applying the kinetic modeling to the sinograms with the wavelets technique yielded accurate and less noisy parametric images without loss of spatial resolution. We therefore conclude that the wavelet de-noising technique is an effective tool and more adapted to process PET images and thus to provide better image quality.

## 7. SUMMARY

In this paper, we reported the possibility to apply the kinetic modeling in the projections of rats data measured with the small animal positron emission tomography (PET) scanner and fluorodeoxyglucose (FDG). The dynamic projections were first converted in the wavelets domain where the kinetic model of FDG (graphical analysis method) was applied to generate parametric coefficients, which were subsequently converted back to sinograms then reconstructed to obtain parametric images of myocardial metabolic rates for glucose (MMRG). The wavelets method (WAV-SINO) was compared to the modeling directly in the sinograms (USUAL-SINO) and also from the images reconstructed with non-filtered backprojection (USUAL-nFBP) and filtered backprojection (USUAL-FBP). The results as assessed in four myocardial segments of seven normal rats and through the profile of the myocardium showed that WAV-SINO presented mean MMRG values slightly higher than those obtained with USUAL-FBP, and a spatial resolution comparable to that of USUAL-nFBP with less variation.

From these results, it appears that the wavelet de-noising directly in the sinograms achieved a better performance than image filtering during the reconstruction. Moreover, the application of kinetic modeling in the sinogram space is more appropriate since the data are not corrupted by the mathematical transformations during the reconstruction processes. We mention that the sinograms were decomposed in the wavelet domain using the multiresolution algorithm with the Battle-Lemarie filters for one level, and the input curves were extracted from the dynamic intensity images which could be corrupted by spillover.

## **8. ACKNOWLEDGEMENTS**

This work was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR/IRSC) under grant No. MOP57689. M. Bentourkia holds a scholarship from Le Fonds de La Recherche en Santé du Québec (FRSQ).

## **9. REFERENCES**

29. Kak AC, Slaney M. Principles of computerized tomographic imaging. IEEE Press 1988.
30. Shepp LA, Vardi Y. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. IEEE Trans Med Imag 1982;1:113–122.
31. Hudson HM, Larkin RS. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. IEEE Trans Med Imag 1994;13:601-609.
32. Bhatia M, Karl WC, Willsky AS. A wavelet-based method for multiscale tomographic reconstruction. IEEE Trans Med Imag 1996;15(1):92-101.
33. Bonnet S, Peyrin F, Turjman F, Prost R. Multiresolution reconstruction in fan-beam tomography. IEEE Trans Imag Process 2002;11(3):169-176.



34. Peyrin F, Zaim M, Goutte R. Multiscale reconstruction of tomographic images. Proc SP Int'l Symp on Time-Frequency Time-Scale Anal 1992;219-222.
35. Sahiner B, Yagle AE. Image reconstruction from projections under wavelet constraints. IEEE Trans Signal Process 1993;41(12):3579-3584.
36. Chang SG, Yu B, Vetterli M. Spatially adaptive wavelet thresholding with context modeling for image denoising. IEEE Trans Imag Process 2000;9(9):1522-1532.
37. Chambolle A, DeVore RA, Lee N-Y, Lucier BJ. Nonlinear wavelet image processing: variational problems, compression, and noise removal through wavelet shrinkage. IEEE Trans Imag Process 1998;7(3):319-335.
38. Wornell GW, Oppenheim AV. Estimation of fractal signals from noisy measurements using wavelets. IEEE Trans on Signal Processing 1992;40(3):611-623.
39. Ruttimann UE, Unser M, Rio D, Rawlings RR. Use of the wavelet transform to investigate differences in brain PET images between patients. in Proc. SPIE, Mathematical Methods in Medical Imaging II, San Diego, CA 1993;2035:192-203.
40. Weaver JB, Yansun X, Healy DM, Cromwell LD. Filtering noise from images with wavelet transforms. Magn Reson Med 1991;21(2):288-295.
41. Unser M. Texture classification and segmentation using wavelet frames. IEEE Trans Image Process 1995;4(11):1549-1560.
42. Choi H, Baraniuk RG. Multiscale image segmentation using wavelet-domain hidden markov models. IEEE Trans Imag Process 2001;10(9):1309-1321.
43. Lucier BJ, Kallergi M, Qian W, DeVore RA, Clark RA, Saff EB, Clarke LP. Wavelet compression and segmentation of digital mammograms. J Digital Imag 1994;7(1):27-38.

44. Wang J, Huang HK. Medical image compression by using three-dimensional wavelet transformation. *IEEE Trans Med Imag* 1996;14(4):547-554.
45. Heinlein P, Drexl J, Schneider W. Integrated Wavelets for Enhancement of Microcalcifications in Digital Mammography. *IEEE Trans Med Imag* 2003;22(3):402-413.
46. Strickland R. Wavelet transforms for detecting microcalcifications. *IEEE Trans Med Imag* 1996;15:218-229.
47. Yoshida H, Doi K, Nishikawa RM, Giger ML, Schmidt RA. An improved computer-assisted diagnostic scheme using wavelet transform for detecting clustered microcalcifications in digital mammograms. *Acad Radiol* 1996;3(8):621-627.
48. Mallat SG. A theory for multiresolution signal decomposition: The wavelet representation. *IEEE Trans Pattern Anal Machine Intell* 1989;11(7):674-693.
49. Turkheimer FE, Brett M, Visvikis D, Cunningham VJ. Multiresolution analysis of emission tomography images in the wavelet domain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19(11):1189-1208.
50. Turkheimer FE, Banati RB, Visvikis D, Aston AJD, Gunn RN, Cunningham VJ. Modeling dynamic PET-SPECT studies in the wavelet domain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20(5):879-893.
51. Turkheimer FE, Aston JAD, Banati RB, Riddell C, Cunningham VJ. A linear wavelet filter for parametric imaging with dynamic PET. *IEEE Trans Med Imag* 2003;22(3):289-301.

52. Cselenyi Z, Olsson H, Farde L, Gulya's B. Wavelet-aided parametric mapping of cerebral dopamine D2 receptors using the high affinity PET radioligand [11C]FLB 457. *NeuroImage* 2002;17:47-60.
53. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow & Metab* 1983;3(1):1-7.
54. Arhjoul L, Bentourkia M. Study of myocardial glucose metabolism in rats with PET using wavelet. *Comp Med Imag and Graph* 2005;29:357-365.
55. Meyer Y. Wavelets: Algorithms and Applications. Soc Indust Appl Math. Philadelphia 1993.
56. Daubechies I. Ten Lectures on Wavelets. Soc Indust Appl Math. Philadelphia 1992.
57. Battle G. A block spin construction of ondelettes. Part I: Lemarie functions. *Commun Math Phys* 1987;110:601-615.
58. Lemarie PG. Ondelettes localisation exponentielles. *J Math Pures et Appl* 1988;67(3):227-236.
59. Misiti M, Misiti Y, Oppenheim G, Poggi JM. Les ondelettes et leurs applications. Hermes, 2003, pp. 91-95.
60. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Annals of Neurology* 1979;6(5):371-388.
61. Lecomte R, Cadorette J, Rodrigue S, Lapointe D, Rouleau D, Bentourkia M, Yao R, Msaki P. Initial results from the Sherbrooke avalanche photodiode positron tomograph. *IEEE Trans Nucl Sci* 1996;43:1952-1957.

62. Strauss LG, Dimitrakopoulou-Strauss A, Haberkorn U. Shortened PET Data Acquisition Protocol for the Quantification of  $^{18}\text{F}$ -FDG Kinetics. J Nucl Med 2003; 44:1933–1939.
63. Martin A. Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O'Doherty MJ, Smith MA. A PET study of  $^{18}\text{F}$ FDG uptake in soft tissue masses. Eur J Nucl Med. 1999;26:22–30.

**III.3 L. Arhjoul, O. Sarrhini, M. Bentourkia. Partial Volume Correction using Continuous Wavelet Technique in PET Imaging. (accepté à IEEE Trans. Nucl. Sci., 5, février, 2007).**

J'ai rédigé cet article avec l'aide et sous la supervision de mon directeur de recherche. Dr Otman Sarrhini a contribué dans ce travail avec des algorithmes de correction pour l'effet de l'atténuation et aussi avec les différentes discussions sur les méthodes de reconstruction. L'objectif de ce travail était d'apporter une nouvelle méthode pour la correction de l'effet du volume partiel des images TEP. Cette méthode est basée sur la technique des ondelettes continues en utilisant une nouvelle ondelette appropriée à notre problème. La technique des ondelettes continues permet de fournir des informations concernant le diamètre et la position des différentes structures dans l'image, ces informations ont été utilisées pour compenser toutes les structures qui sont affectées par l'effet du volume partiel. Les résultats obtenus ont montré le potentiel de la méthode des ondelettes continues dans la caractérisation de petites structures dans les images bruitées, ce qui permet une meilleure correction de l'effet du volume partiel des images TEP.

# Correction of Partial Volume Effect in Small Animal PET Imaging Using Continuous Wavelet Technique

Lahcen Arhjoul, Otman Sarrhini, and M'hamed Bentourkia.

**ABSTRACT**—The underestimation of the emitted radioactivity in small tissue structures measured with positron emission tomography (PET) unfortunately requires correction for the partial volume effect (PVE) prior to image analysis. Meanwhile, the continuous wavelet transform (CWT) has the potential to isolate signals of small structures from their environments, and to determine each structure by its width and position in PET images. Using CWT analysis and recovery coefficients (RC), we report a new approach to correct for PVE in phantom and in rat PET images, regardless of the shape of the structures. The results show a full recovery in image intensity in the phantom small hot spots, and similarly in rats with two small tumors, without any additional noise. On the other hand, metabolic rate of glucose (MRG) was assessed in rat images before and after PVE correction, and the MRG values were significantly increased after PVE correction.

## I. INTRODUCTION

The goal of positron emission tomography (PET) imaging is to non-invasively measure the radioisotope concentration in different structures by providing the functional information and the physiological processes of a specific radiotracer. PET imaging with  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG) is also useful in differentiating between benign and malignant conditions and tumor staging determination in response to therapy [1-5]. Unfortunately, quantification of the radioactivity concentration in PET images is limited by several factors such as attenuation, scatter, spillover, and partial volume effect (PVE), [6-8]. One of the major sources of PET image distortion is the partial volume effect due to the underestimation of the radioactivity in objects smaller than approximately two times the spatial resolution of the scanner [6]. PVE depends on the response function of the scanner and the size of the measured object. The response function of the detection system provokes the PVE which reduces the intensity in small hot structures, and at the same time, it provokes the contamination from the hot structure to its surroundings in the image known as spillover. We focus in this work on the correction for PVE only to accurately quantify small structures such as tumors and blood arteries. Meanwhile, the present method is able to take into account the spillover from nearby structures or from background to the structure of interest. Methods for PVE correction have always been a critical issue in various PET quantitative studies and became therefore necessary before any data analysis. Several works reported methods for PVE correction. Some included the PVE correction in the kinetic modeling [9-11], others explored techniques based on the anatomic information obtained either from computed tomography (CT) or from magnetic resonance imaging (MRI) from which structure size is determined and registered with corresponding PET data [12-20]. We mention that among these techniques, Boussion et al. [19] used the

multiresolution analysis to correct for PVE in PET images, but still these authors relied on anatomical information from CT and MRI images. As an alternative to these anatomic techniques, we propose the continuous wavelet transform (CWT) approach. The continuous wavelet transform is a common signal processing tool introduced recently in different contexts for the analysis of non-stationary signals. This technique differs from traditional Fourier transform by their inherent ability of localizing information in the time-scale domain. Typical applications of the CWT are the detection and characterization of singularities, pattern recognition, image processing, noise reduction and the analysis of biomedical signals [21-24].

The continuous wavelet transform is applied on the signal using the wavelet prototype function. The CWT performs the location of each structure by its width and position in PET images, under a correlation framework. In this work, we build the adaptive wavelet filter based on a gaussian function to correct for PVE in phantom hot spots and in small tumors implanted in rats. The present method doesn't intend to correct for spillover generated by the structure of interest to its surroundings, but it inherently considers the contamination from the surroundings to the structure of interest.

## II. THEORY

### A. Continuous Wavelet Transform

Any function  $\psi(x)$  belonging to  $L^2(\mathbb{R})$ , the space of square integrable real functions, having a zero average and finite length:  $\int_{-\infty}^{\infty} \psi(x) dx = 0$ , and normalized such that  $\|\psi\| = 1$ , is called the mother wavelet if it complies the admissibility condition [21,23]:



$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{|\hat{\psi}(f)|^2}{|f|} df < \infty, \quad (1)$$

where  $\hat{\psi}$  is the Fourier transform of  $\psi$  and  $f$  is the frequency.

The mother wavelet  $\psi(x)$  localized in both space (or time) and frequency is used to create a family of wavelets  $\psi_{a,b}(x)$  by dilatation and translations, defined as:

$$\psi_{a,b}(x) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{x-b}{a}\right) \quad a \in R^+, b \in R, \quad (2)$$

where the real numbers  $a$  and  $b$  denote the scale and the translation parameters respectively.

For a given signal  $s(x)$ , where the variable  $x$  is time or space, the continuous wavelet transform is obtained by integrating the product of the signal function and the wavelet function [21,23]:

$$C_{a,b} = \int_{\mathbb{R}} s(x) \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{x-b}{a}\right) dx, \quad (3)$$

$C_{a,b}$  is called the wavelet coefficient for wavelet  $\psi_{a,b}(x)$  and it measures the variation of the signal in the vicinity of  $b$  whose size is proportional to  $a$ .

In essence, the CWT uses a kind of correlation of the wavelet with any part of the signal  $s(x)$  and returns a matrix of correlation factors located at scale values (y-axis) and values of positions in the signal (x-axis).

## B. Kinetic Modeling

The FDG compartment model used in this study was described in [25]. The goal of the study was to measure the rate of glucose metabolism in the tumors through the assessment of the rate constants  $k_i$  according to the compartmental model as depicted in Fig. 1. Generally the measurement of FDG in blood and the emission from the tissue is made over a period of time subdivided in frames, which allows to get the plasma time-activity curve (pTAC) or input function, and the tissue time-activity curve (tTAC).

The differential equations associated with the model of Fig. 1 are given by:

$$\begin{aligned}\frac{dC_f(t)}{dt} &= K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_f(t) + k_4 C_m(t) \\ \frac{dC_m(t)}{dt} &= k_3 C_f(t) - k_4 C_m(t) \\ C_{PET}(t) &= C_f(t) + C_m(t) + v C_p(t)\end{aligned}\quad , \quad (4)$$

where  $C_f$  and  $C_m$  are respectively the free and metabolized FDG compartments,  $C_p$  is the plasma or input curve,  $C_{PET}$  is the total radioactivity measured with PET and  $v$  is tissue blood volume. Knowing the measured PET data tTAC and the tracer radioactivity in plasma pTAC, the model can be numerically solved to give the values for the rate constants  $(k_i)_{i=1, \dots, 4}$  and  $v$ .

The graphical method [21] was originally developed to address the case where the FDG radiotracer is irreversibly trapped in tissue after being phosphorylated, i.e.  $k_4 = 0$ . Instead of solving the differential equations to extract the individual values of the rate constants in (4), the graphical method leads to estimate the slope  $K$  of the rearranged data.

By zeroing the rate constant  $k_4$ , (4) leads to the graphical approximation [21]:

$$\frac{C_{PET}(t)}{C_p(t)} = K \cdot \left[ \frac{\int_0^t C_p(s) ds}{C_p(t)} \right] + F, \quad (5)$$

with:

$$K = \frac{K_1 \cdot k_3}{k_2 + k_3} \text{ and } MRG = K \cdot \frac{g}{LC}. \quad (6)$$

$F$  is related to the blood volume in tissue,  $g$  is the concentration of glucose in plasma and  $LC$  is the lumped constant that accounts for the relative rates of FDG and glucose in their transport and phosphorylation and is assigned the value of unity in this work. The time  $t$  represents the mean scan time of each frame. Only the last five frames of the data were used to estimate the slope  $K$ , because of their lengthy duration and the accumulation of FDG in tissue at later frames.  $MRG$  is the metabolic rates for glucose.

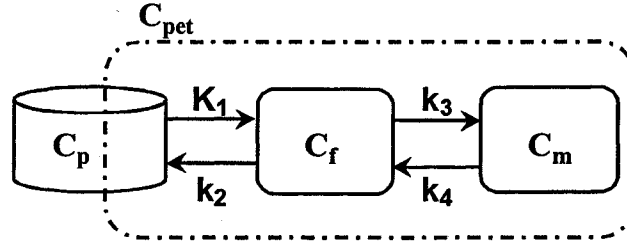


Fig. 1, Compartment model to describe the behavior of FDG in tissue. The parameters  $K_1$  and  $k_2$  are associated with the exchange of the radiotracer between the plasma and the interstitial space, while  $k_3$  refers to the phosphorylation of FDG and  $k_4$  refers to the recombination back to FDG.

### III. MATERIALS AND METHODS

#### A. PET Measurements

The PET data used in this work were acquired with the Sherbrooke small animal PET scanner in list mode, which has two rings of detectors and a spatial resolution of 2.1 mm [27]. The phantom consisted in a plain plexiglas cylinder of 11 cm diameter and having

eight hollow cylinders of diameter 2, 3.4, 6.7, 9.7, 13, 15.8, 20.3, 22.7 mm located at 28 mm from the phantom center. These hollow cylinders were filled with the same concentration of FDG and a single PET acquisition was obtained. The scans were reconstructed in 2D using the maximum likelihood expectation maximization (MLEM) algorithm into 128 x 128 intensity images with 10 iterations resulting in a voxel size of 0.92 mm [28]. All the measured data presented in this work were reconstructed in a 2D image for a selected scan slice and corrected for randoms, radioactivity decay and attenuation, but not for scatter. In the reconstructed image, the regions of interest (ROIs) around these hot spots respectively contained 6, 9, 25, 69, 149, 233, 377, 481 voxels. Since these ROIs could not be defined precisely as the images are not of high spatial resolution, and the voxels could not be split to accurately determine the actual diameter of the spots, we have included in an ROI all the voxels that are totally or partially within the diameter of the spot. This procedure slightly affected the diameter of the three smallest cylinders. The hollow cylinders in the plexiglas phantom image were used to define the recovery factors.

The scan of the rats consisted in imaging eight Fischer rats of 160 gr with two mammary adenocarcinoma tumors in the axillary areas injected with FDG and scanned during 30 min. The dimensions of the tumors as externally measured with an electronic caliper were about 14 mm, 10 mm and 7 mm in length, width and thickness, respectively, without any necrosis [29]. The rats were positioned face down on the scanner bed. The acquired scans were reconstructed using MLEM into 128 x 128 intensity image in similar manner as for the phantom study [28]. The rat scans were reconstructed in 26 frames of 1 x 30 sec; 12 x 5 sec; 8 x 30 sec and 5 x 300 sec. The input curve was obtained by means of regions of interest drawn on the left ventricle blood pool in the images. To study the

correction of PVE for signals in hot regions, a rat was dynamically imaged with PET in the brain after a bolus injection of  $^{11}\text{C}$ -acetoacetate and the images were reconstructed as described above.

### ***B. Recovery Factors***

The phantom with the eight hollow cylinders was used to produce the recovery coefficients (RC) for PVE correction. Since the eight cylinders contained the same concentration of FDG, on the reconstructed image, a deficit in intensity was observed in the cylinders with the smaller diameters. ROIs on the cylinders gave the average counts that were plotted as a function of spots diameter. Furthermore, these counts, normalised to the counts in the largest spot which was supposed to be not affected by the PVE, were also drawn as a function of the full width at half maximum (FWHM) of the hot spots obtained by fitting a gaussian function to the spots profiles in the image, leading to a function (or table)  $\text{RC} = f(\text{FWHM})$ . These RC values were obtained as the inverse of the mean intensity values and they represent the values by which a voxel affected by PVE should be multiplied in order to retrieve its real intensity in the image. Recall that the standard deviation ( $\sigma$ ) of a gaussian is linked to the FWHM by  $\text{FWHM} = 2.35\sigma$  [30].

### ***C. Data Analysis***

In this work, we assumed the response of a hot spot and a tumor to have a gaussian shape. This is confirmed by fitting a gaussian function to a projection or a profile. In any case, any function fitting the signal could be used. Based on this assumption, a gaussian function of unit amplitude and of  $\sigma = 0.15$  and centered on 1025 data points contained in the interval  $[0,1]$  was built. This gaussian function was converted to a wavelet using Matlab function `pat2cwav` which allows to build a wavelet from any pattern.

The main purpose of the CWT is to determine the width and the position of the signal of interest in a composite function, i.e. in a profile or a projection. The width is the extent of a function at its base, i.e. at zero amplitude. The width returned by the CWT is usually called the scale as it consists of a scaling factor that multiplies the width of the wavelet to retrieve the signal width. In this work, the width of the wavelet is unity, so the scale directly gives the signal width. Furthermore, the FWHM of the signal is obtained by multiplying the FWHM of the initial gaussian used to generate the wavelet by the calculated scale value:  $\text{FWHM of signal} = \text{scale} \times 0.15 \times 2.35$ . Moreover, the data are converted to units in mm by multiplying by 0.92 mm/voxel. For convenience, we refer to the width to estimate the area of voxels in the image to be corrected for PVE, and to FWHM to calculate RC value from  $\text{RC} = f(\text{FWHM})$  deduced from the hot spots (section III.B). Knowing its width, a signal is then corrected for PVE by amplifying the intensity of its voxels in the image, as delimited by the width around the signal position, with the corresponding RC.

Fundamentally, PVE occurs for small structures when measured by the PET scanner and this effect is first evidenced in the projections. To correct for PVE, the structures of interest observed in the images should be first projected to assess their size by means of the wavelets. The projections can be made with the reconstruction matrix (also called matrix of detection probabilities) [28]. This matrix is used in iterative image reconstruction. The projections can also be obtained using the Radon transform of the structures in the image [31].

In PVE correction for the tumors, the two tumors of the rat scans appeared having an elliptical shape; consequently they were projected along their long and short axes to

determine the width of the tumors in these projections. The projections can be made in only two directions with either probability matrix or Radon transform. However, in the present work, we used a simpler approach by integrating the intensities of the voxels in directions parallel to the long and short axes of the tumor. The projections along the long and the short axes should be respectively the widest and the narrowest of all projections of the signal. This method although faster is equivalent to the Radon transform. Fig. 2 shows an example where the rat tumor on the left was projected vertically and horizontally, respectively along the long and short axis of the tumor. W1 and W2 are the widths of the projections assessed with the wavelet (also were calculated the FWHM of each projection, not shown on the figure), and these are used to select the appropriate recovery coefficient for PVE correction. In this example, the whole intensity of the ROI on the left tumor was taken as I. Each of the tumor projections had a total intensity as I/2. Once the RC1 and RC2 are known, these are recombined to obtain a single RC that multiplies the voxel intensities of the tumor contained within the ellipse made with the widths returned by the wavelets. The area of the tumor on the image is automatically determined within an ellipse defined by the centroid and the two widths as long and short axes calculated with CWT. Note that the wavelet helps to calculate RC1 and RC2, and also W1 and W2 which limit the extent of the tumor in the image whose voxels are amplified with the defined RC. The recombination of RC<sub>1</sub> and RC<sub>2</sub> can be done as:

$$RC_1 * I / 2 + RC_2 * I / 2 = I * (RC_1 + RC_2) / 2 , \quad (7)$$

which means that in the tumor delimited with the ellipse made of W1 and W2, the measured intensity I in the whole ROI is corrected with an average of RC1 and RC2.

In the case of a circular tumor, the signals in the two projections would have the same width, the same FWHM, and hence the same RC (i.e.  $RC_1 = RC_2$  in (7)). Consequently, only one projection is sufficient. Moreover, for a circular tumor, there is no need to proceed the projection, a profile through the tumor in the image would be sufficient to assess the width and RC. The voxels within the circle defined with the calculated width around the tumor centroid in the image are multiplied by RC. Note that this signal amplification also amplifies the spillover which is part of the signal induced by the limited spatial resolution. Meanwhile, and because the end of the signal has smaller intensity, the signal rise is mostly seen around the center of the signal.

If a signal is contained in a warm background, or even if two signals are partially or completely covering each other in a warm background, this method would not be affected. In fact, the wavelet will return the position of the centroids and the widths of the signals with correlation-like coefficients (see equation 3). The mostly correlated signals with the wavelet have higher coefficients corresponding to the centroids and the scales in a 2D matrix. To help understand this procedure, we illustrate as example the study of the rat brain image measured during five sec at 25 sec after the start of a bolus injection of  $^{11}C$ -acetoacetate (Fig. 3). In this image, we took a profile through the carotid arteries where the radioactivity is the mostly localised. This profile is plotted in Fig. 4. The wavelet generated a matrix of scales versus positions as shown in Fig. 5 where all the correlated gaussians with the signals in the profile were indicated on the figure. For each signal detected as indicated by the scales and the centroids in the coefficient matrix of Fig. 5, individual gaussian functions were constructed. These new gaussian functions were calculated around the centroids, extending on a number of bins defined by the scale, and having the FWHM



as the product of the scale value with the FWHM of the initial gaussian used to build the wavelet (i.e. 0.15). These constructed gaussians are called Gaus in Fig. 4. Note that not all the coefficients found in Fig. 5 were used to construct the gaussians. Some coefficients indicated only noise or background and these were discriminated with a threshold on the coefficients and also on the positions and on the scales. The gaussians Gaus formed the individual signals independent from each other and from the background. To check if the gaussians Gaus fit the measured profile, these were added their respective background. Since the extremities of Gaus have zero intensity, Gaus were added the lowest data value from the measured profile at the position of Gaus extremities, and the amplitude of Gaus were taken as the difference between the measured profile at the centroid and this lowest value at the extremity of Gaus. The result is the Gaus Adjusted in Fig. 4 which accurately fit the measured profile at the signals as indicated by G1 to G5. Furthermore, the correction for PVE on the image uses the centroids as the positions in the image, and the scales give the widths of the regions centered on these positions.

For the dynamic study, the metabolic rates for glucose (MRG) in both the right and the left tumors before and after PVE correction were assessed with the graphical method [26]. A common input function was used for both PVE corrected and uncorrected images. The ROIs were drawn far within the widths calculated with the wavelets to avoid inclusion of spillover.

The method was also applied in the case of the images acquired in the rat brain. The carotid arteries were located on a single plane image 25 seconds after the tracer injection where the radioactivity in the artery blood appears higher than that in the brain, suggesting signals in non cold background. At this time after tracer injection, the radioactivity appears

in both the blood and the brain tissue. This application should reflect a usual clinical case, irrespective of the strength of the signals.

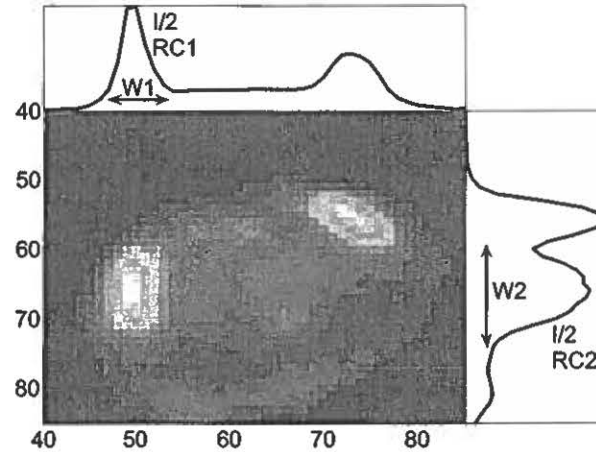


Fig. 2 Example of two projections of the rat tumor on the left. The image was reoriented to show the projection along the long axis above, and along the short axis on the right. The total intensity  $I$  of the tumor was equally distributed on the two projections.  $W1$  and  $W2$ , and  $RC1$  and  $RC2$  are the widths and recovery coefficients in projections 1 and 2 of the tumor on the left.

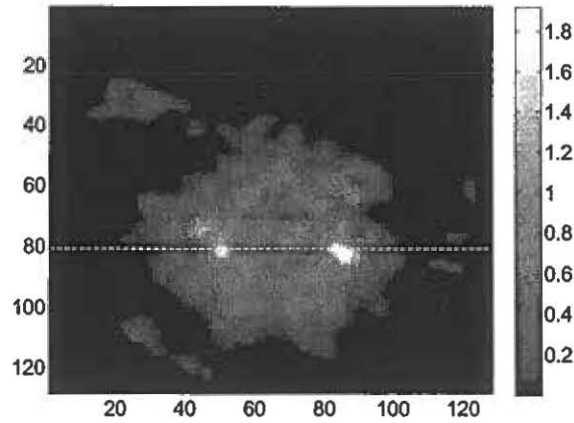


Fig. 3. Image of a rat brain measured with  $^{11}\text{C}$ -acetoacetate during five sec and at 25 sec after start of a bolus injection. The two shining spots represent the carotid arteries, and the line through the image indicates the position of the profile analysed with the wavelets in Fig. 4.

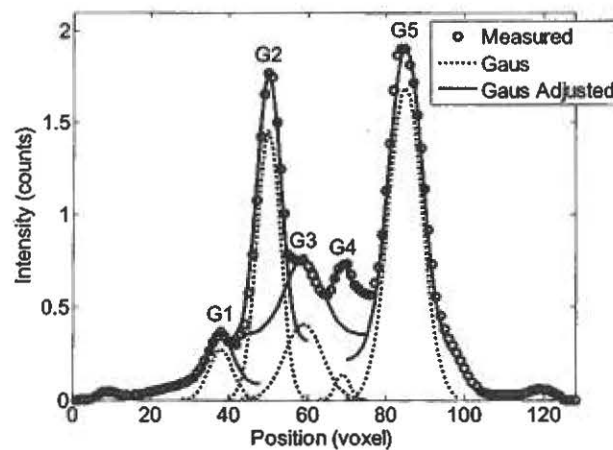


Fig. 4. Profile (Measured) at line 81 through the arteries (Fig. 3) and the adjustments of the signals with gaussian functions using the wavelets. G1 to G5 indicate the position of the gaussians on the profile. Gaus are the gaussian functions calculated from the wavelets, and Gaus Adjusted are the same gaussian functions Gaus but adjusted to the background to fit the signals.

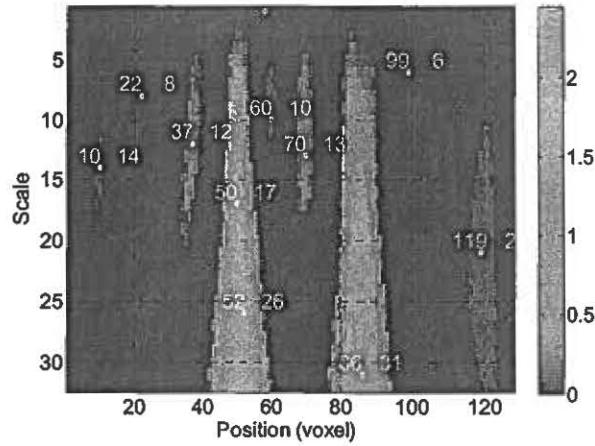


Fig. 5. Matrix of the coefficients returned by the wavelet calculation in analysing the profile in Fig. 4. The position in the x-axis is related to the positions on the profile, and the scales in the y-axis are related to the signal width at the base, i.e. independently of the background or partial overlap of the signals. The intensity in this matrix reflects the degree of correlation of the wavelet with the signal at that position with that width. Several signals have been identified by the wavelet while only five were retained by thresholding and these are reproduced in Fig. 4. The numbers on the image indicate the position and the scale of all signals.

#### IV. RESULTS

Fig. 6 shows an image of the 8 hot-spots phantom where the two smallest spots are not fully apparent. Fig. 7 depicts the average intensity in the ROIs of the eight hot spots. The profile through each hot spot in the image was used to calculate the FWHM by fitting a gaussian, and a linear distribution was found between hot spot diameter and hot spot FWHM as displayed in Fig. 8. Fig. 9 shows the RC values as a function of the FWHM of the hot spots.

Fig. 10 shows the wavelet filter designed from a gaussian shape function. An example of only two hot spots are displayed as a projection in Fig. 11 where two circular

ROIs were drawn around the two spots indicated with arrows in Fig. 6. The CWT was applied to this profile and the result is presented in Fig. 12 which is an image of contours made of positions of the identified functions and their scales. This image was thresholded to focus on the highest contours. The positions identified are 36 and 67 as indicated by the small dark dots within the contours. The calculated positions in Fig. 12 correspond to the positions of the two signals in the profiles in Fig. 11. The corresponding scales are respectively 13 and 28. The width of the wavelet (here unity) is multiplied by 13 and 28 to respectively retrieve the widths of the spots at positions 36 and 67. The FWHM of the two signals in this profile are the scales times the FWHM of the initial gaussian:  $13 \text{ voxels} \times 0.15 \times 2.35 \times 0.92 \text{ mm/voxel} = 4.22 \text{ mm}$ , and  $28 \text{ voxels} \times 0.15 \times 2.35 \times 0.92 \text{ mm/voxel} = 9.08 \text{ mm}$ . We used these two hot spots to illustrate the technique, however the procedure was applied to each of the 8 hot spots individually, and the calculated width and FWHM with the wavelet procedure are displayed in Fig. 13 a and b respectively as a function of the hot spots diameter, and as a function of the FWHM previously calculated from the profiles of the hot spots showing a strong linearity between the two parameters. Fig. 14 displays the corrected image for the hot spots showing nearly comparable intensities in each of the 8 hot spots in comparison to Fig. 6, and Fig. 15 depicts the intensity of the same ROIs around the hot spots before and after PVE correction. We note that these ROIs were defined as those for RC calculation, i.e. by using the diameters of the spots and their location in the image.

To correct the image of the tumors for PVE (Fig. 16), each tumor, considered having an elliptical shape, was first projected along its long and short axes, and the wavelet analysis returned the width and the FWHM along each projection. Knowing the FWHM of the projections, the two RC values were interpolated from Fig. 9, and an average RC value

was used for each tumor to correct for PVE in the image voxels using the width returned by the wavelet. The results are displayed in Fig. 17 as an image and in Fig. 18 as profiles through the two tumors for uncorrected and PVE corrected images showing an enhancement of signal intensity.

In the dynamic study, the graphical analysis was applied on the ROIs in the 26 image frames of the rats with tumors before and after PVE correction. For comparison, the values of MRG in both right and left tumors were obtained from images without and with PVE correction and are reported in Fig. 19. Depending on the size of the tumors, the gain is situated between 1.13 and 1.3. This gain was due to the enhancement of the tumor intensity throughout the 26 frames. The wavelet calculations gave the FWHM in x-axis (bottom) and width (top) of Fig. 19. One can compare the widths of the tumors to those of the hot spots in Fig. 13a to find an effective average diameter of the tumors around 7 mm (14 mm width of tumors in Fig. 19 corresponds to nearly 7 mm in diameter hot spot in Fig. 13a).

The application of the method in the rat brain where the signal to analyse was located in a warm background is reported in Fig. 20. The profile as indicated in Fig. 3 was corrected for PVE and the signals were extracted from their background resulting in an enhancement in the signals contrast. On Fig. 20 are also represented the individual signals corrected for PVE. The contrast (in %) calculated as  $(\text{Hot} - \text{Background}) / \text{Hot}$  for the five signals G1-G5 where the value Hot was taken as the value of the signal peaks, and the background was taken as the value of the valley between G1 and G2 for signals G1 and G2, the valley between G3 and G4 for signals G3 and G4, and the valley between signal G4 and G5 for signal G5. The values of the contrast and RC are reported in Table I for the measured data, the summed corrected signals (Total) and the individual signals

(Individual). The contrast values for the individual signals (Individual) are automatically 100%, since they are isolated from background.

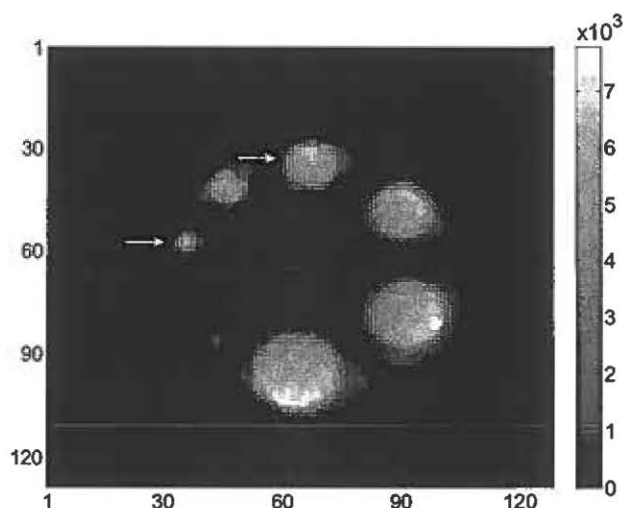


Fig. 6. Image of the 8 hot-spots phantom not-corrected for PVE and used to determine RC as a function of hot spots diameter. Note that the two smallest cylinders were mistakenly sorted, i.e. the 3.4 mm diameter spot is near the largest instead of the smallest 2 mm diameter spot. The two arrows indicate the two spots used as example in Fig. 11.

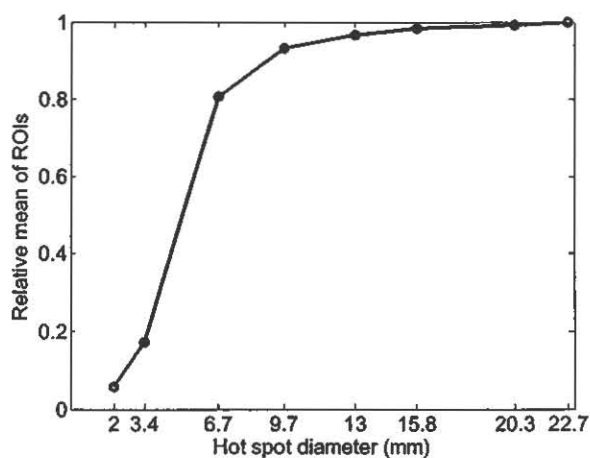


Fig. 7. Relative mean intensity in the 8 hot spots as a function of hot spots diameter. The data were normalised to the intensity in the largest hot spot which was seemingly not affected by PVE.

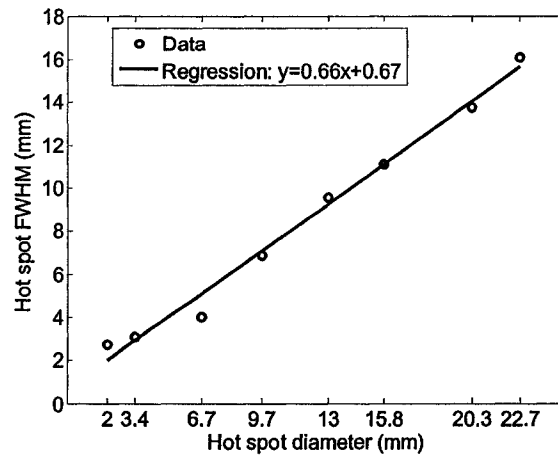


Fig. 8. Relationship between FWHM calculated from the profiles of the hot spots by fitting a gaussian, and true hot spots diameter.

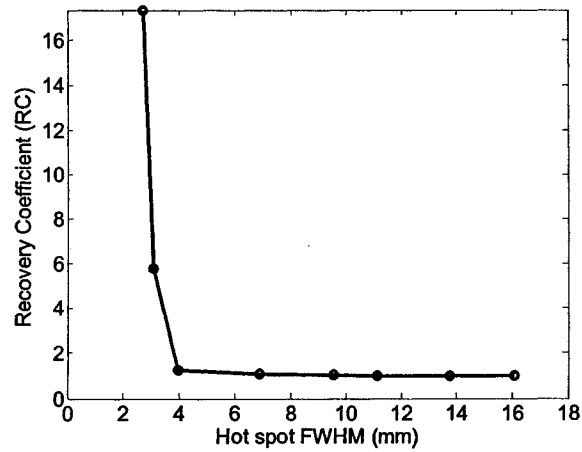


Fig. 9. Recovery coefficients, as a function of FWHM of hot spots, obtained from the relative average counts in the ROIs of the hot spots. The RC values are: 17.35, 5.79, 1.24, 1.07, 1.03, 1.02, 1.008 and 1.



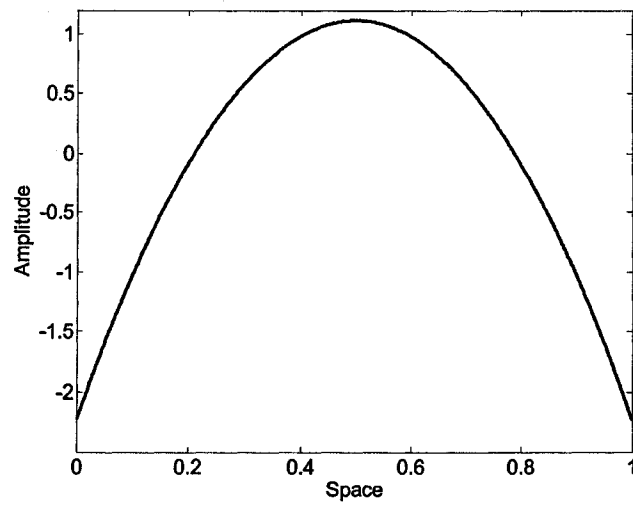


Fig. 10. Wavelet calculated from a gaussian function.

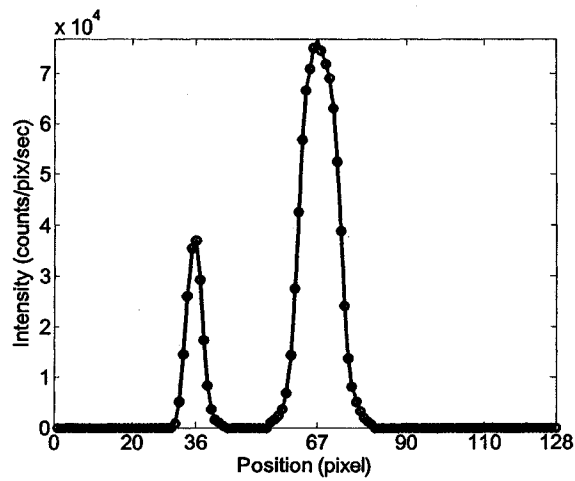


Fig. 11. Vertical projection of the two hot spots indicated with arrows in Fig. 6.

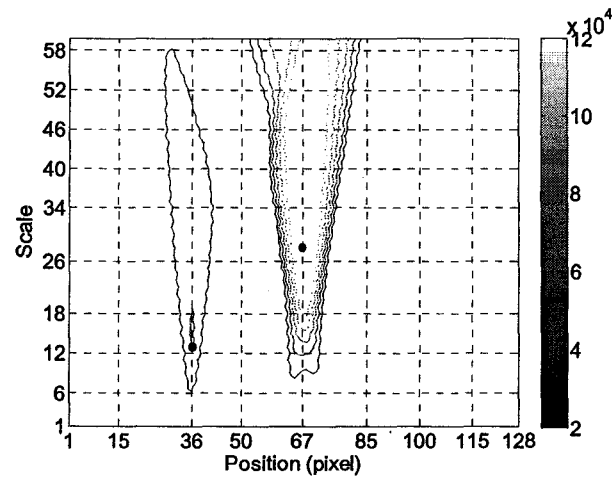
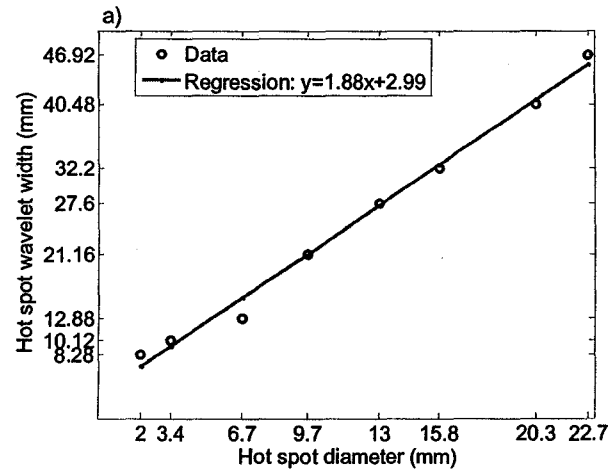


Fig. 12. CWT coefficients (Ca,b) of the two hot spot profiles in Fig. 11. The position of the two peaks were found at 36 and 67, and their respective scales at 13 and 28.



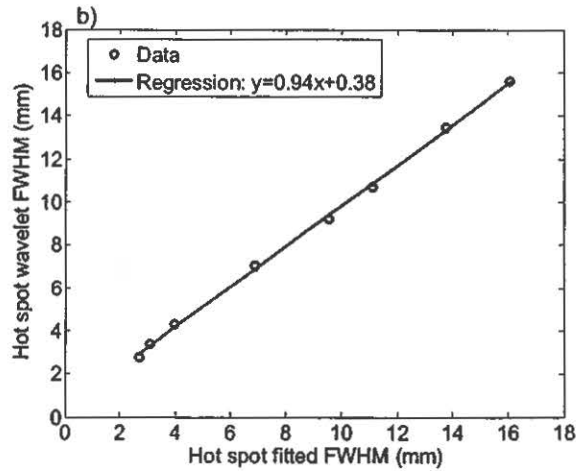


Fig. 13. a) Plot of the eight hot spots width calculated with the wavelet as a function of hot spots diameters. b) Plot of the FWHM of the eight hot spots determined with the wavelet as a function of the fitted FWHM defined from the hot spots profiles (Fig. 8).

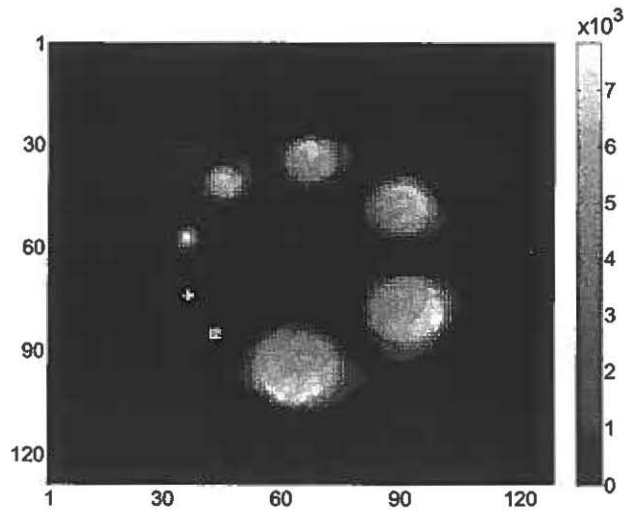


Fig. 14. Hot spots phantom corrected for PVE. The PVE was processed on the image of Fig 6 by amplifying the voxel intensities within each circular width returned with the wavelet. Due to the resolution of the scanner and the position of the spots in the field of view, the two smallest spots do not display a signal of circular shape. The largest spot doesn't gain from PVE correction. Please see Fig. 15 for signal enhancement in the 8 hot spots.

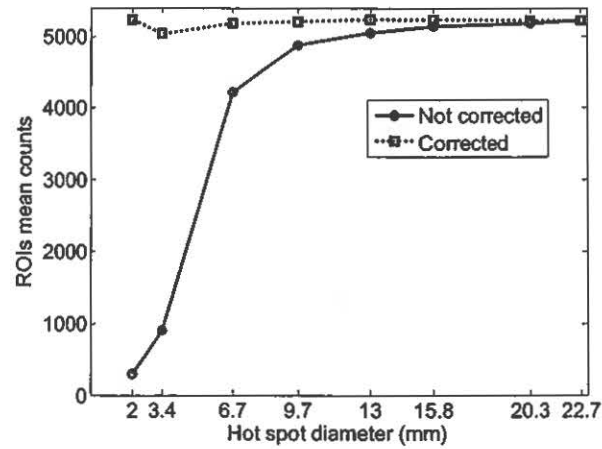


Fig. 15. Eight hot spots mean intensity in the ROIs before and after correction for PVE.

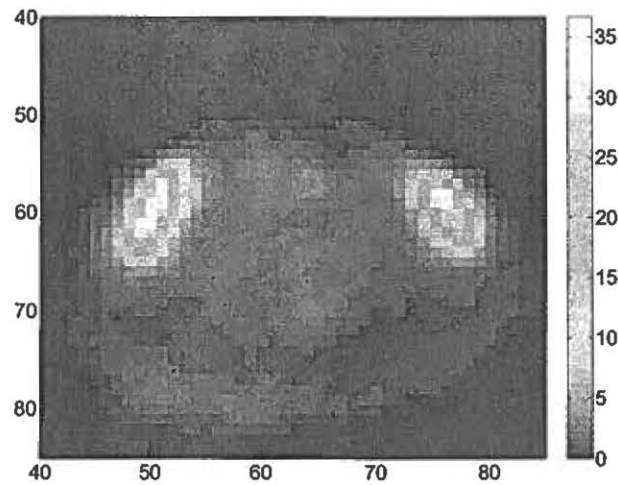


Fig. 16. FDG image of a rat with two tumors not corrected for PVE. Image acquired in 5 min, 25 min after FDG injection. The rat was positioned face down on the scanner bed. This left tumor has an average size as the 3rd smallest hot spot. In this figure, the image is centered in the 40 - 90 grid matrix instead of 128 x 128.

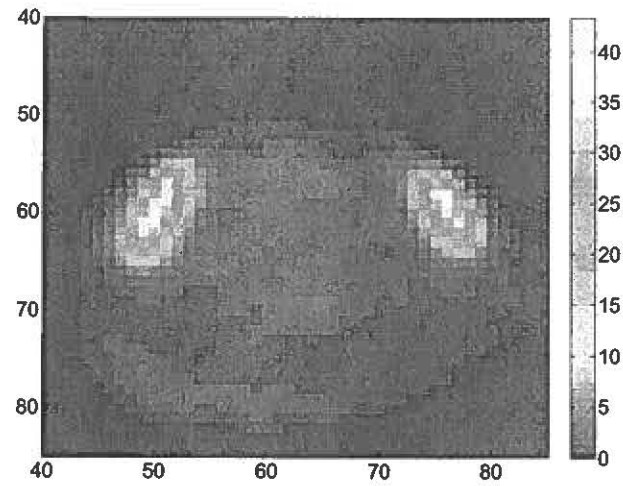


Fig. 17. FDG image of the rat with two tumors corrected for PVE. Please note the difference in the intensity bar in comparison with Fig. 16.

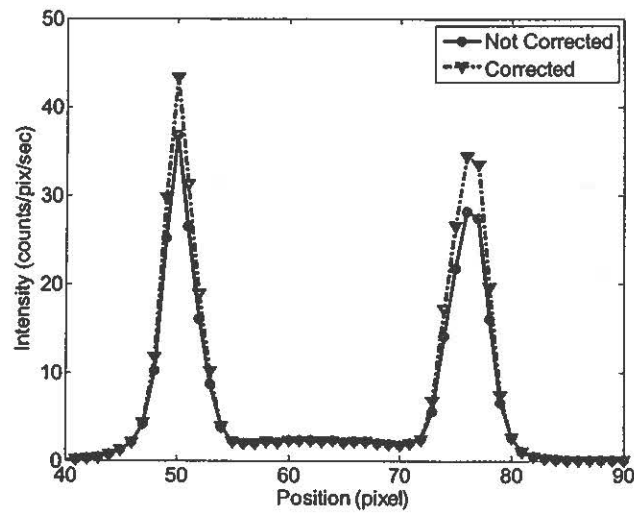


Fig. 18. Profiles at line 60 through the uncorrected (Fig. 16) and PVE corrected image (Fig. 17).

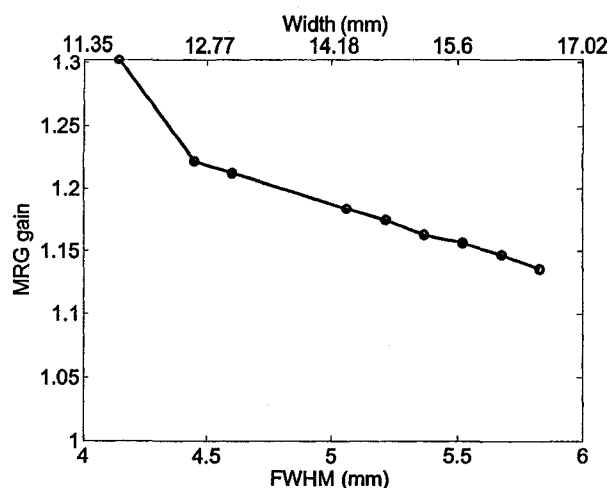


Fig. 19. Gain in MRG values in the 16 tumors after PVE correction (Corrected MRG/Not corrected MRG), as a function of the FWHM of the tumors calculated with the wavelet. Here the FWHM is the mean of tumor long and short axes FWHMs. Some data points are overlapping. The width calculated by the wavelet, on top of the figure, can be obtained back from FWHM at the same x-ticks as: width = FWHM / (0.15 x 2.35). The MRG values were calculated from small ROIs drawn within the width returned by CWT.

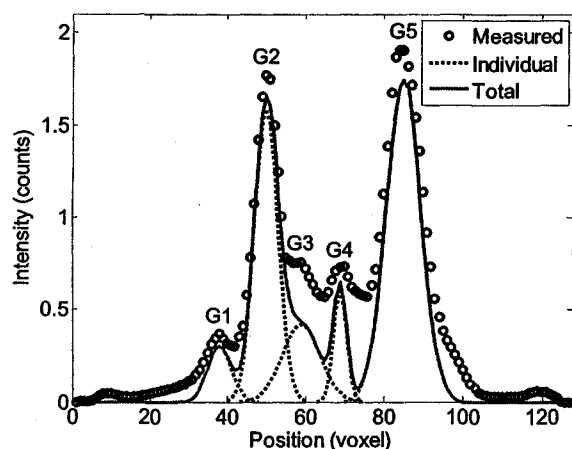


Fig. 20. Profile on line 81 as shown in Fig 3 of the rat brain image. The selected five signals as identified with G1 to G5 in Fig. 4 were corrected for PVE and are represented here individually (Individual) and summed together (Total). The profile Total corrected for PVE does not contain the background and presents an enhanced

contrast relative to the measured profile.

TABLE I. Contrast (%) and RC values for the five signals G1-G5 from the profile in Fig. 20.

	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>	<b>G5</b>
<b>Measured</b>	18.03	83.04	25.17	21.80	70.14
<b>Total</b>	43.90	89.77	48.81	65.43	88.24
<b>Individual</b>	100	100	100	100	100
<b>RC</b>	1.093	1.093	1.021	4.179	1.033

## V. DISCUSSION

The underestimation of the radioactivity concentration in structures of size comparable to the spatial resolution of the scanner has become widely known in positron emission tomography. In either quantitative or for visual observations in PET imaging, the images should be corrected for PVE for an accurate analysis. PVE correction is generally processed based on the knowledge of the structure size by means of MRI or CT anatomical imaging in conjunction with recovery coefficients calculated from phantoms. In this work, we have presented a new approach to correct for partial volume effect in PET imaging based on the continuous wavelet transform. This method differs from others based on anatomical information in that we determine the position and the width of any structure from the PET images, and the PVE correction is performed in the images by amplifying the voxels intensity within the structure of interest. The correction could also be made on time-activity curves after assessing the ROI width for RC selection. The other strength of this method is that the wavelet is designed from the signal under study. In this work, we

assumed as gaussian functions the projections of the hot spots or the tumors from which a wavelet was designed. In this case, the CWT directly returned FWHMs that were compared with the hot spots FWHMs for RC extraction. Basically, the wavelet analysis seeks for any signal correlated with the wavelet which is stretched and squeezed, and displaced along the PET projection, thus generating a 2D image of all positions along the projection of the individual signals versus their scales, and the intensity of each point in this image represents the correlation factor of the wavelet with the signal at this point. The most correlated individual signals of the projection with the wavelet will have higher correlation factors, and these are also identified by the position of their centroids in the projection. We have simulated eight gaussians of different FWHMs and amplitudes, and mostly overlapping, then we applied the CWT analysis, which was able to locate the position and the width of each of the gaussians in the global signal, allowing us to rebuild any single gaussian separately (results not reported here). The CWT has the potential to detect small structures within noisy images or in a warm environment as shown in Fig. 4. Application of the continuous wavelet transform approach in the calculation of the width and position of a signal is desirable since it characterizes the various structures automatically without operator intervention.

The CWT was able to retrieve the gaussians of the eight hot spots as individually fitted with gaussian functions (Fig. 13). Although there are few data points forming the small spots (6 data points for the smallest spot), the CWT automatically performed the accurate gaussian. We expect the CWT to locate still smaller signals, beyond the spatial resolution of the scanner, from a projection, even in the presence of noise. After the PVE correction, the distribution of the radioactivity became more homogeneous throughout the 8



hot spot phantom image (Figs. 14 and 15). We underline, however, that for the hot spots phantom, the CWT was accurate but in this case, the data to be corrected and the RC values were derived from the same acquisition, which might introduce a bias. The enhancement of a signal of 2 mm width, which is nearly the spatial resolution of the Sherbrooke PET scanner used for these measurements, is of great importance in the detection and study of small tumors. We mostly concentrated our efforts in this work on how to distinguish and detect a signal originating from a small structure. This means we correct for its amplitude without distorting the signal and without extracting the signal from its spillover, otherwise the correction would return an artificial image of a circle with all its voxels having a common intensity and a fast drop of intensity around it. Meanwhile, the multiplicative aspect of the method when correcting for PVE in the voxels of the ROI would equally amplify the noise within the ROI.

The application of the CWT in the tumor studies in the rat provided a natural approach in the sense that the tumor had an unknown size and shape. Since the PVE affects the measured structures according to how the detectors measure this structure and this is expressed in the projections, a structure can then be underestimated differently depending on its projections. Based on this observation, and by noting that the tumors in the rat image have elliptical shapes, we therefore projected the tumor image in two projections. Since the voxels in the image as delimited with the gaussian determined with CWT are multiplied with the same recovery coefficient, there is no extra noise added after PVE correction. The background or noisy edges of the signal are less amplified and this results in a contrast enhanced signal. The gaussian can cover several voxels around the centroid in order to obtain an amplified signal without nearly change in the background. This operation doesn't

depend on other signals in the vicinity as every signal is amplified separately, even if the signals are overlapping (Fig. 20). Also as reported in Fig. 20, one can display an image or a profile made of a single signal with no contamination by nearby signals or warm background. The same observations are valid in the case of a tumor with necrosis. As far as the necrosed region is different in intensity in the PET image from the rest of the tumor, the CWT can delimit all parts of the tumor in the projections in a similar fashion as in Fig 4.

For the dynamic quantitative studies, the same ROI needs to be corrected for PVE in each image frame, even if blood radioactivity appears low in the heart chambers. For example, for the early frames acquired with a bolus injection, the whole heart should be corrected uniformly. The uptake in tissue depends also on the intensity of the radioactivity in each frame, which is amplified with the same RC as the other frames, resulting in a curve having a different shape as confirmed with MRG values in the tumors, which show different values before and after PVE correction (Fig. 19).

In this work we used a linear interpolation to extract the RC values from Fig. 9. The calculation could be made automatic by fitting an N-degree polynomial to the data in Fig. 7, thus giving a function from which any value of RC can be extracted, even for spots of diameters less than 2 mm. Another suggestion is to linearly interpolate the projection for more data points especially in smaller structures that could be finely spanned with the wavelet for more accuracy in signal identification.

## **VI. CONCLUSIONS**

We presented in this work the continuous wavelet transform with adaptive filters to

correct for partial volume effect in small animal PET imaging. The CWT appears to be a powerful, automatic and a fast tool to define the size and the contour of a small tumor instead of image coregistration and ROI drawing. Moreover, the CWT can extract the signal of a small structure from a composite signal such as a tumor within an organ retaining the radiotracer. Note also that the filter was extracted from the measurements and can have any shape to appropriately correct for PVE.

Our principal goal was to be able to detect small signals. Also, in the kinetic modeling, the partial volume effect should be first corrected, while the spillover effect could be included in the kinetic modeling procedures.

## VII. REFERENCES

1. F. Dehdashti, J. E. Mortimer, B. A. Siegel, L. K. Griffeth, T. J. Bonasera, M. J. Fusselman, D. D. Detert, P. D. Cutler, J. A. Katzenellenbogen, and M. J. Welch, "Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG-PET and in vitro receptor assays," *J. Nucl. Med.*, vol. 36, no. 10, pp. 1766–1774, 1995.
2. M. Rodriguez, S. Rehn, H. Ahlstrom, C. Sundstrom, and B. Glimelius, "Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma," *J. Nucl. Med.*, vol. 36, no. 10, pp. 1790-1796, 1995.
3. N. Avril, J. Dose, F. Jänicke, S. Ziegler, W. Römer, W. Weber, M. Herz, W. Nathrath, H. Graeff, and M. Schwaiger, "Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose," *J. Nat. Cancer. Inst.*, vol. 88, no. 17, pp. 1204-1209, 1996.

4. J. S. Rasey, W. J. Koh, M. L. Evans, L. M. Peterson, T. K. Lewellen, M. M. Graham, and K.A. Krohn, "Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [18F]fluoromisonidazole: a pretherapy study of 37 patients," *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 36, pp. 417–428, 1996.
5. K. F. Hubner, E. Buonocore, H. R. Gould, J. Thie, G. T. Smith, S. shawn, J. dickey, "Differentiating benign from malignant lung lesions using "quantitative" parameters of FDG PET images," *Clin. Nucl. Med.*, vol. 21, pp. 941–949, 1996.
6. E. J. Hoffman, S. C. Huang, M. E. Phelps, "Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effects of object size," *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 3, pp. 299–308, 1979.
7. S. C. Huang, E. J. Hoffman, M. E. Phelps, and D. E. Kuhl, "Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effects of inaccurate attenuation correction," *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 3, pp. 804–814, 1979.
8. R. M. Kessler, J. R. Ellis, Jr., and M. Eden, "Analysis of emission tomographic scan data: limitations imposed by resolution and background," *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 8, pp. 514–522, 1984.
9. P. Herrero, J. Markham, and S. R. Bergmann, "Quantitation of myocardial blood flow with H215O and positron emission tomography: assessment and error analysis of a mathematical approach," *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 13, pp. 862–873, 1989.
10. G. D. Hutchins, J. M. Caraher, and R. R. Raylman, "A region of interest strategy for minimizing resolution distortions in quantitative myocardial PET studies," *J. Nucl. Med.*, vol. 33, pp. 1243–1250, 1992.
11. M. Bentourkia, "Kinetic modeling of PET data without blood sampling," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 52, no. 3, pp. 697–702, 2005.

12. R. P. Woods, J. C. Mazziotta, and S. R. Cherry, "MRI-PET registration with automated algorithm," *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 17, pp. 536–546, 1993.
13. C. C. Meltzer, J. P. Leal, H. S. Mayberg, H. J. Wagner, and J. J. Frost, "Correction of PET data for partial volume effects in human cerebral cortex by MR imaging, " *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 14, pp. 561–570, 1990.
14. C. Meltzer, P. Kinahan, P. Greer, T. E. Nichols, C. Comtat, M. N. Cantwell, M. P. Lin, and J. C. Price, "Comparative evaluation of MR-based partial volume correction schemes for PET," *J. Nucl. Med.*, vol. 40, pp. 2053–2065, 1999.
15. F. Fazekas, A. Alavi, J. B. Chawluk, R. A. Zimmerman, D. Hackney, L. Bilaniuk, M. Rosen, W. M. Alves, H. I. Hurtig, and D. G. Jamieson, "Comparison of CT, MR, and PET in Alzheimer's dementia and normal aging," *J. Nucl. Med.*, vol. 30, pp. 1607–1615, 1989.
16. O. G. Rousset, Y. Ma and A. C. Evans, "Correction for Partial Volume Effects in PET: Principle and Validation," *J. Nucl. Med.*, vol. 39, pp.904-911, 1998.
17. M. Soret, P. M. Koulibaly, J. Darcourt, S. Hapdey and I. Buvat, "Quantitative Accuracy of Dopaminergic Neurotransmission Imaging with 123I SPECT," *J Nucl Med.*, vol. 44, pp. 1184–1193, 2003.
18. Y. Du, B. M. W. Tsui, and E. C. Frey," Partial Volume Effect Compensation for Quantitative Brain SPECT Imaging," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 24(8), pp. 969-976, 2005.
19. N Boussion, M Hatt, F Lamare, Y Bizais, A Turzo, C Cheze-Le Rest and D Visvikis, "A multiresolution image based approach for correction of partial volume effects in emission tomography," *Phys. Med. Biol.*, vol. 51, pp. 1857–1876, 2006.

20. O. Salvado, C. M. Hillenbrand, and David L. Wilson, "Partial Volume Reduction by Interpolation with Reverse Diffusion," *International Journal of Biomedical Imaging*, vol. 2006, Article ID 92092, 13 pages, 2006. doi:10.1155/IJBI/2006/92092
21. I. Daubechies, "Ten Lectures on Wavelets," in *Soc. Indust. Appl. Math.*, vol. 61, Ed. Philadelphia, 1992, pp. 17-51.
22. K. Berkner, and R. O. Wells, "A fast approximation to the continuous wavelet transform with applications," in *1997 IEEE Proc. of Asilomar*, pp. 135-139.
23. M. Misiti, Y. Misiti, G. Oppenheim, and J. M. Poggi, "Les ondelettes et leurs applications," in *Hermes*, 2003, pp. 133-174.
24. A. Munteanu, J. Cornelis, P. De Muynck, A. Bezerianos, and P. Cristea, "Accurate detection of coronary arteries with the continuous wavelet transform," *Comput. Cardiol.*, vol. 24, pp. 601-604, 1997.
25. M. E. Phelps, S. C. Huang, E. J. Hoffman, C. Slin, L. Sokoloff, D. E. Kuhl, "Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-d-glucose: validation of method," *Ann. Neurol.*, 6:371-88, 1979.
26. C. S. Patlak, R. G. Blasberg, and J. D. Fenstermacher, "Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 3, no. 1, pp. 1-7, 1983.
27. R. Lecomte, J. Cadorette, S. Rodrigue, D. Lapointe, D. Rouleau, M. Bentourkia, R. Yao, and P. Msaki, "Initial results from the Sherbrooke avalanche photodiode positron tomograph," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 43, pp. 1952-1957, 1996.
28. V. Selivanov, D. Lapointe, M. Bentourkia, and R. Lecomte, "Cross-validation stopping rule for ML-EM reconstruction of dynamic PET series: Effect on image quality and quantitative accuracy," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 48, pp. 883-889, 2001.

29. V. Bérard, J. A. Rousseau, J. Cadorette, L. Hubert, M. Bentourkia, J. E. van Lier, and Roger Lecomte, " Dynamic imaging of transient metabolic Processes by small-animal PET for the evaluation of photosensitizers in photodynamic therapy of cancer," J. Nucl. Med., vol.47, pp. 1119–1126, 2006.
30. G. F. Knoll, "Radiation detection and measurement," in John Wiley and Sons, 1979, pp. 90-91.
31. A. Kak and M Slaney, "Principles of computerized tomographic imaging", in IEEE Press, 1988, pp. 49-51.

## Chapitre IV. DISCUSSION

En tomographie d'émission par positrons, les images sont toujours bruitées. Ce bruit est dû à la faible dose de la radioactivité injectée et/ou au temps restreint de la mesure, ce qui ne permet pas de quantifier avec précision les différents paramètres physiologiques. Pour la suppression du bruit, le filtrage de signal est habituellement effectué dans le domaine fréquentiel en employant la transformée de Fourier. Cependant, ces images filtrées ont perdu de leur résolution spatiale ou contiennent encore du bruit. Pour filtrer ces images sans altérer le signal, nous avons proposé d'appliquer la technique des ondelettes pour compresser le signal et réduire le bruit et ceci permet plus de précision et moins de variance dans les paramètres calculés sans perte de la résolution spatiale.

Les mesures TEP ont été prises avec le tomographe animal de l'université de Sherbrooke. Les données ont été découpées en 26 fenêtres de temps de 1 x 30 sec ; 12 x 5 sec ; 8 x 30 sec et 5 x 300 sec, pour donner 26 sinogrammes. Pour reconstruire les images TEP, nous avons utilisé deux techniques de reconstruction, la rétroprojection filtrée et le maximum de vraisemblance. La courbe d'entrée a été extraite au moyen d'une région d'intérêt dessinée sur la chambre du ventricule gauche dans l'image de la dernière fenêtre de temps. Un seuil a été appliqué sur les images originales pour isoler l'image du myocarde. Le calcul usuel de l'image paramétrique du métabolisme du glucose dans le myocarde est basé sur l'application de la technique de l'analyse graphique au niveau des pixels sur les images dynamiques dans le domaine spatial. Nous avons proposé dans ce travail, une autre technique, appelée la méthode des ondelettes, qui consiste à transformer les images dynamiques dans le domaine des ondelettes en utilisant des filtres prédéfinis (Battle-Lemarie), puis d'appliquer le modèle graphique pour calculer l'image paramétrique,



ensuite de faire la transformation des ondelettes inverses pour transférer les images dans le domaine spatial.

Les données dynamiques TEP sont généralement décomposées en séquences de fenêtres de temps afin de caractériser le comportement temporel du radiotraceur dans le tissu. Les données constituant chaque fenêtre de temps sont différentes en terme de statistiques et d'intensité correspondant à la captation du radiotraceur dans le tissu. Si l'injection est sous forme d'un bolus, ce qui est le cas dans ce travail, le radiotraceur se manifeste dans les images des premières fenêtres de temps de l'acquisition dans les espaces vasculaires, tandis que le radiotraceur est principalement capté par le tissu dans les dernières images. Cependant, après avoir appliqué la décomposition des images dynamiques en utilisant la méthode de multirésolution, le signal dans les matrices d'approximation et de détails a été traité selon leur comportement temporel. Les pixels des images d'approximation ont été tous choisis, par contre seuls les pixels des détails corrélés aux pixels des approximations qui représentent le tissu sont récupérés des images de détails.

L'avantage de la technique des ondelettes est de compresser les intensités des pixels procurant une meilleure statistique qui permet l'application de la modélisation cinétique sur les données appropriées, et par conséquent l'obtention des paramètres physiologiques précis. Les images paramétriques obtenues par la méthode des ondelettes ont montré une qualité visuelle légèrement meilleure que celles obtenues par la méthode usuelle. Des régions d'intérêts ont été tracées d'abord sur l'image d'intensité correspondant à la dernière fenêtre de temps de chaque acquisition, les mêmes régions d'intérêts ont été utilisées par la suite pour calculer les valeurs MMRG des quatre régions du myocarde à partir des images paramétriques pour les différentes méthodes. Les valeurs moyennes du métabolisme du

glucose obtenues par la méthode des ondelettes ont montré moins de variance d'environ 18% pour la technique des ondelettes tout en conservant la résolution spatiale. Tout cela confirme la propriété importante des ondelettes dans l'extraction du signal à partir des mesures bruitées sans altérer les images.

Dans ce travail, nous avons procédé aussi à l'application de la technique des ondelettes basée sur le filtre de Battle-lemarie dans le domaine des projections. La méthode des ondelettes consiste à décomposer chaque sinogramme en quatre sous-matrices en utilisant l'algorithme de multirésolution niveau 1. Une fois les sinogrammes décomposés dans le domaine des ondelettes en coefficients d'approximation et de détails, les pixels correspondant aux coefficients d'approximation sont tous retenus, en revanche, seuls les pixels appropriés dans les coefficients de détails sont choisis. Un seuil est alors appliqué sur les pixels des trois coefficients de détails, détail horizontal, détail vertical et détail diagonal en utilisant le coefficient de corrélation. Les pixels sélectionnés dans le domaine des ondelettes sont filtrés et groupés suivant leur intensité ce qui permet d'appliquer convenablement la modélisation cinétique. L'application du modèle cinétique directement sur les matrices des projections est très avantageuse puisque les projections sont d'abord des données directes acquises du tomographe et aussi pour éviter le filtrage des données et la reconstruction d'une séquence d'images, car le processus de reconstruction des images induit des erreurs via les différentes approximations mathématiques utilisées.

Les images paramétriques calculées par la méthode des ondelettes sont bien définies visuellement au niveau du myocarde comparativement à celles obtenues par les méthodes usuelles. Les valeurs moyennes du métabolisme du glucose dans le myocarde obtenues par les techniques des ondelettes ont montré moins de variation entre les quatre régions du

myocarde. Enfin, les résultats obtenus dans ce travail montrent l'avantage d'appliquer la modélisation cinétique directement sur les sinogrammes en utilisant les ondelettes.

Nous avons introduit la technique des ondelettes pour la correction de l'effet du volume partiel en imagerie TEP. L'effet du volume partiel est dû à la sous-estimation en terme de radioactivité des petites structures par le tomographe; cet effet survient particulièrement dans des structures de tailles comparables à la résolution spatiale du tomographe. Vu l'impact de l'effet du volume partiel sur les images, il est nécessaire d'apporter des corrections sur les structures sous-estimées avant d'aborder les analyses des images. Dans ce travail nous avons proposé la méthode des ondelettes continues pour la correction de l'effet du volume partiel. La technique des ondelettes continues consiste à caractériser les différentes structures par leurs échelles et positions. Sachant que la réponse des structures circulaires est une gaussienne, alors, à partir d'une gaussienne quelconque nous avons calculé une nouvelle ondelette qui a été utilisée dans la transformée en ondelettes continues. Cette nouvelle technique se distingue par sa simplicité, son automatisme et sa fiabilité à localiser de petites structures malgré les images bruitées. La méthode des ondelettes continues est une bonne alternative aux méthodes habituellement utilisées pour la correction de l'effet du volume partiel, en particulier des méthodes basées sur les informations anatomiques qui proviennent de TDM ou d'IRM. En utilisant ces informations fournies par les ondelettes, toutes les structures d'intensité sous-estimée vont être corrigées, ce qui permet d'améliorer la détection des lésions et des tumeurs en imagerie TEP.

Malgré que le problème de la forme non circulaire de quelques tumeurs, l'application de la modélisation cinétique sur les images du rat avec tumeurs a montré l'avantage de la

méthode des ondelettes dans la correction du volume partiel. Les valeurs du métabolisme du glucose dans les tumeurs ont été obtenues avec un gain d'environ 2.2  $\mu\text{moles}/100\text{g}/\text{min}$ . Ce travail a été fait chez le rat avec le radiotracer  $^{18}\text{F}$ FDG. Dans les perspectives, il serait important d'utiliser cette nouvelle méthode de modélisation cinétique des projections avec l'aide des ondelettes sur des acquisitions de courtes durées comme les mesures avec le  $^{13}\text{N}$ -ammoniac et le  $^{11}\text{C}$ -acétate pour les études de la perfusion. Il serait intéressant d'appliquer la méthode chez l'humain dans les études du cerveau, où les régions sont petites et la concentration de la radioactivité est faible. L'apport des ondelettes dans la correction du volume partiel est encore plus important chez l'humain dans la caractérisation des tumeurs et la détection des petites tumeurs et des lésions pour des diagnostics précoces. L'apport en TEP chez l'humain serait probablement très appréciable dans les mesures 3D où le signal est bruité dû au fait que les détecteurs acceptent des coïncidences dans toutes les directions.

## Chapitre V. CONCLUSIONS

Dans le cadre de cette thèse, nous avons présenté une étude sur la modélisation pharmacocinétique des paramètres physiologiques à partir des études sur le rat en tomographie d'émission par positrons avec le fluorodéoxyglucose en utilisant les ondelettes. Durant ce projet, une importance particulière a été apportée à l'aspect théorique et aux propriétés des ondelettes pour comprendre les différents types d'ondelettes prédéfinies, afin de choisir la meilleure ondelette adaptée à nos travaux et à concevoir par la suite des ondelettes appropriées à nos problèmes

Dans la première et la deuxième partie de ce projet, le filtre de Battle-Lemarie a été utilisé pour le calcul des images paramétriques à partir des images et des sinogrammes. Dans la troisième partie, une nouvelle ondelette plus appropriée a été construite à partir d'une gaussienne, et a été utilisée par la suite pour la correction de l'effet du volume partiel.

Les résultats obtenus ont montré le potentiel des ondelettes dans la quantification des images paramétriques moins bruitées sans altérer la résolution spatiale et ont confirmé aussi l'avantage de travailler directement sur les projections en utilisant la technique des ondelettes.

## REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à exprimer ma gratitude et ma profonde reconnaissance à mon directeur de recherche, Dr. M'hamed Bentourkia, pour son attention et ses conseils judicieux, pour sa grande disponibilité et son soutien tout au long de ma recherche.

Mes remerciements vont également aux Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) pour le soutien qu'ils nous ont accordé pour cette partie de la recherche qui fait partie d'un programme plus global en modélisation pharmacocinétique.

Je voudrais remercier sincèrement ma femme, mes parents, mes frères ainsi que toute ma famille de m'avoir soutenu et encouragé en tout temps.

Je remercie également tous mes amis et mes collègues au centre d'imagerie qui ont participé d'une manière ou d'une autre à la réalisation de ce travail.

## BIBLIOGRAPHIE

- Adam, L.E., Bellemann, M.E. Brix, G., Lorenz, W.J., Monte Carlo-Based Analysis of PET Scatter Components, *J. Nucl. Med.*, 37(12), 2024–2029, 1996.
- Battle, G. A., block spin construction of ondelettes. Part I: Lemarie functions, *Commun. Math. Phys.*, 110, 601-615, 1987.
- Bendriem, B., Trebossen, R., Frouin, V., Syrota, A., A PET scatter correction using simultaneous acquisitions with low and high lower energy thresholds, *Nucl. Sci. Symp. and Med. Imag. Conf.*, 3, 1779-1783, 1993.
- Bentourkia, M., Msaki, P., Lecomte, R., Assessment of scatter components in high-resolution PET: correction by nonstationary convolution subtraction. *J. Nucl. Med.* 36, 121-130, 1995.
- Bentourkia, M., Sarrhini, O., Simultaneous attenuation and scatter corrections in small animal PET imaging, *IEEE Nucl. Sci. Sym. and Med. Imag. Conf.*, 2006.
- Bergstrom, M., Eriksson, L., Bohm, C., Blomqvist, G., Litton, J., Correction for scattered radiation in a ring detector positron camera by integral transformation of the projections. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 7(1), 42-50, 1983.
- Bhatia, M., Karl, W.C., Willsky, A.S., A wavelet-based method for multiscale tomographic reconstruction, *IEEE Trans. Med. Imag.*, 15(1), 92-101, 1996.
- Bonnet, S., Peyrin, F., Turjman, F., Prost, R., Multiresolution reconstruction in fan-beam tomography, *IEEE Trans. Imag. Process.*, 11(3), 169-76, 2002.
- Chambolle, A., DeVore, R.A., Lee, N.Y., Lucier, B.J., Nonlinear wavelet image processing: variational problems, compression, and noise removal through wavelet shrinkage, *IEEE Trans. Imag. Process.*, 7(3), 319-335, 1998.

Chang, S.G., Yu, B., Vetterli, M., Spatially adaptive wavelet thresholding with context modeling for image denoising, *IEEE Trans. Imag. Process.*, 9(9),1522-1532, 2000.

Choi, H., Baraniuk, R.G., Multiscale image segmentation using wavelet-domain hidden markov models, *IEEE Trans. Imag. Process.*, 10(9), 1309-21, 2001.

Cselenyi, Z., Olsson, H., Farde, L., Gulya's, B., Wavelet-aided parametric mapping of cerebral dopamine D2 receptors using the high affinity PET radioligand [<sup>11</sup>C]FLB 457. *NeuroImage*, 17, 47-60, 2002.

Daubechies, I., Ten Lectures on Wavelets, Soc. Indust. Appl. Math., Philadelphia, 1992.

Grooten, S., Spinks, T.J., Jones, T., Michel, C., Bol, A., Correction for scatter using a dual energy window technique with a tomograph operating without septa, *Conf. Rec. IEEE Med. Imag. Symp.*, 1569-73, 1991.

Heinlein, P., Drexler, J., Schneider, W., Integrated Wavelets for Enhancement of Microcalcifications in Digital Mammography, *IEEE Trans. Med. Imag.*, 22(3), 402-13, 2003.

Hoffman, E.J., Huang, S.C., Phelps, M.E., Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effects of object size, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 3, 299-308, 1979.

Kak, A.C., Slaney, M., Principles of computerized tomographic imaging, IEEE Press, 1988.

Lecomte, R., Cadorette, J., Richard, P., Rodrigue, S., Rouleau, D., Design And Engineering Aspects Of Avalanche Photodiode PET Tomograph1, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 41(4),446-1452,1994.

Lecomte, R., Cadorette, J., Rodrigue, S., Lapointe, D., Rouleau, D., Bentourkia, M., Yao, R., Msaki, P., Initial results from the Sherbrooke avalanche photodiode positron tomograph, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 43, 1952-1957, 1996.

Lemarie, P.G., Ondelettes localisation exponentielles, *J. Math. Pures et Appl.*, 67(3), 227-236, 1988.



- Lucier, B.J., Kallergi, M., Qian, W., DeVore, R.A., Clark, R.A., Saff, E.B., Clarke, L.P., Wavelet compression and segmentation of digital mammograms, *J. Digital. Imag.*, 7(1), 27-38, 1994.
- Mallat, S.G., A theory for multiresolution signal decomposition: The wavelet representation, *IEEE Trans. Pattern Anal. Machine Intell.*, 11, 674-693, 1989.
- Meltzer, C., Leal, J.P., Mayberg, H.S., Wagner, H.J., Frost, J.J., Correction of PET data for partial volume effects in human cerebral cortex by MR imaging, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 14, 561-570, 1990.
- Meltzer, C.C., Kinahan, P.E., Greer, P.J, Nichols, T.E., Comtat, C., Cantwell, M.N., Price, J.C., Comparative evaluation of MR-based partial volume correction schemes for PET, *J. Nucl. Med.*, 40, 2053-2065, 1999.
- Meyer, Y., *Ondelettes et Opérateurs*, Hermann, 1988
- Meyer, Y., *Wavelets: Algorithms and Applications*, Soc. Indust. Appl. Math., Philadelphia, 1993.
- Misiti, M., Misiti, Y., oppenheim, G., Poggi, J.M., *Les ondelettes et leurs applications*, Hermes, 2003.
- Muzik, O., Beanlands. R.S.B., Hutchins, G.D., Mangner, T.J., Nguyen, N., Schwaiger, S., Validation of Nitrogen-13-ammonia Tracer Kinetic Model for Quantification of Myocardial Blood Flow Using PET, *J. Nucl. Med.*, 34, 83-91, 1993.
- Ollinger J.M., Model-based scatter correction for fully 3D PET, *Phys. Med. Biol.*, 41, 153-176, 1996.
- Peyrin, F., Zaim, M., Goutte, R., Multiscale reconstruction of tomographic images, *Proc. SP Int'l Symp. on Time-Frequency Time-Scale Anal.*, 219-22, 1992.
- Reivich, M., Alavi, A., *Positron emission tomography*, New York, A.R. Liss, 1985.

Ruttimann, U.E., Unser, M., Rio, D., Rawlings, R.R., Use of the wavelet transform to investigate differences in brain PET images between patients, in Proc. SPIE, Mathematical Methods in Medical Imaging II, San Diego, CA., 2035, 192–203, 1993.

Sahiner, B., Yagle, A.E., Image reconstruction from projections under wavelet constraints, IEEE Trans. Signal Process., 41(12), 3579-3584, 1993.

Selivanov, V., Lapointe, D., Bentourkia, M., Lecomte, R., Cross-validation stopping rule for ML-EM reconstruction of dynamic PET series: Effect on image quality and quantitative accuracy, IEEE Trans. Nucl. Sci., 48, 883-889, 2001.

Turkheimer, F.E., Aston, J.A.D., Banati, R.B., Riddell, C., Cunningham, V.J., A linear wavelet filter for parametric imaging with dynamic PET, IEEE Trans. Med. Imag., 22(3), 289-301, 2003.

Turkheimer, F.E., Banati, R.B., Visvikis, D., Aston, A.J.D., Gunn, R.N., Cunningham, V.J., Modeling dynamic PET-SPECT studies in the wavelet domain, J. Cereb. Blood Flow Metab., 20(5), 879-893, 2000.

Turkheimer, F.E., Brett, M., Visvikis, D., Cunningham, V.J., Multiresolution analysis of emission tomography images in the wavelet domain, J. Cereb. Blood Flow Metab., 19(11), 1189-1208, 1999.

Unser, M., Texture classification and segmentation using wavelet frames, IEEE Trans. Image Process., 4(11), 1549-1560, 1995.

Wang, J., Huang, H.K., Medical image compression by using three-dimensional wavelet transformation, IEEE Trans. Med. Imag., 14(4), 547-554, 1996.

Watson, C.C., New, faster, image-based scatter correction for 3D PET, IEEE Trans. Nucl. Sci., 47, 1587–1594, 2000.

Weaver J.B., Yansun, X., Healy D.M., Cromwell, L.D., Filtering noise from images with wavelet transforms, Magn. Reson. Med., 21(2), 288-95, 1991.

Woods, R.P., Mazziotta, J.C., Cherry, S.R., MRI-PET registration with automated algorithm, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 17, 536–546, 1993.

Wornell, G.W., Oppenheim, A.V., Estimation of fractal signals from noisy measurements using wavelets, *IEEE Trans. on Signal Process.*, 40(3), 611-23, 1992.